



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

89773

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

---

# NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

Т.Х, № 3(37), 2020



# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал.  
Видається з 2011 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №18106-6906P від 2.09.2011 р.

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

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №893 від 04.07.2013 р. видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт.

Згідно Наказу Міністерства освіти і науки України від 15.01.2018 р. за №32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06.01.2018 р. за № 148/31600, науковим фаховим виданням, включеним до Переліку наукових фахових видань України на день набрання чинності цим наказом, присвоєно категорію "В" строком на два роки.

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

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

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

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE  
medical scientific journal

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

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

### ШЕФ-РЕДАКТОР

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

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

#### Заступники головного редактора:

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

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

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

#### Наукові консультанти:

**Добрянський Д.О.** – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, спеціальність "Неонатологія" (м. Львів, Україна)

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

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

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

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

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

#### Наукові редактори розділів журналу:

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

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

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

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

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

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

#### Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" Т.Х, №2(36), 2020

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

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

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

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

### НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Аверін В.І. (м. Мінськ, Беларусь)  
Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)  
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)  
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)  
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)  
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)  
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)  
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)

Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)  
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)  
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)  
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)  
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)  
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)  
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)  
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)  
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)  
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)  
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)  
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)  
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)  
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)  
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)  
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)  
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)  
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)  
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)

### ПЕДІАТРІЯ:

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

### МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»  
Протокол №1 від 31 серпня 2020 року*

## НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ Вищого державного навчального закладу України

"Буковинський державний медичний університет"

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

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

e-mail: print@bsmu.edu.ua

## ВИДАВЕЦЬ

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

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

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. Заступнику головного редактора журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" професору Годованець Юлії Дмитрівні.

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

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

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України, в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project, web-сайт OpenJournalSystems (OJS).

### Електронна версія журналу представлена:

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

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

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

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

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

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються

в біомедичні журнали, підготовки та редагування біомедичних публікацій»

Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

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



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

<i>Бабінцева А.Г., Годованець Ю.Д.</i> СИНДРОМ ПРОФЕСІЙНОГО ВИГОРАННЯ У МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ НЕОНАТАЛЬНИХ ВІДДІЛЕНЬ: МІФ ЧИ СУМНА РЕАЛЬНІСТЬ?.....	5
<i>Гаріян Т.В., Боярчук О.Р., Ярема Н.М., Волянська Л.А., Кінаш М.І., Шульгаї Л.М., Чорномидз І.Б.</i> НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ В УКРАЇНІ: НОВІ ВИКЛИКИ.....	15

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

<i>Похилько В.І., Шкурупій Д.А., Адамчук Н.М., Чернявська Ю.І., Бодулев О.Ю.</i> МЕТОДИ МОНІТОРИНГУ ТА ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ В УМОВАХ ВІДДІЛЕННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ.....	20
<i>Редько І.І., Чакмазова Е.Н.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З МАСОЮ ТІЛА < 1500 Г ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ПЛАЦЕНТИ.....	26

**ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ**

<i>Горбатюк О.М., Македонський І.О.</i> СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З АНОРЕКТАЛЬНИМИ АТРЕЗІЯМИ (ДАНІ ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНОГО ДОСВІДУ).....	32
<i>Руденко Є.О., Кривченя Д.Ю., Дубровін О.Г., Метленко О.В., Максакова І.С., Янчук О.О., Воробей Н.А.</i> ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ЗБЕРЕЖЕННЯ СТРАВХОДУ ПРИ ЙОГО АТРЕЗІЇ З ВЕЛИКИМ ДІАСТАЗОМ.....	38

**АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ**

<i>Щербина М.О., Шелест Н.В.</i> РЕЛАКСИН ТА ІМУННІ ФАКТОРИ ЯК ПРЕДИКТОРИ БІОЛОГІЧНОЇ ГОТОВНОСТІ ДО ПОЛОГІВ.....	46
<i>Вереснюк Н.С., Пирогова В.І., Наконечний А.Й.</i> СИНДРОМ ХЕРЛІНА-ВЕРНЕРА-ВУНДЕРЛІХА – ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНІ ПІДХОДИ.....	53

**АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ**

<i>Добрянський Д.О.</i> ЕКЗОГЕННІ СУРФАКТАНТИ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ У ЛІКУВАННІ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ – ПОРІВНЯЛЬНІ СКЛАД, БІОФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ.....	59
<i>Клименко Т.М., Кузенкова Г.А.</i> НОВІ ДЕФІНІЦІЇ ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ХВОРОБАМИ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ.....	71

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ**

<i>Добрянський Д.О., Знаменська Т.К., Воробйова О.В.</i> СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	81
<i>Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С., Городиловська М.І.</i> НОВІТНІ КОНЦЕПЦІЇ ДИТЯЧОГО ХАРЧУВАННЯ: ПОСТБІОТИКИ Й ДОВГОЛАНЦЮГОВІ ПОЛІЕНАСИЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ.....	99

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

<i>Babintseva A.G., Hodovanets Yu.D.</i> BURNOUT SYNDROME AMONG MEDICAL STAFF OF NEONATAL DEPARTMENTS: A MYTH OR SAD REALITY?.....	5
<i>Hariyan T.V., Boyarchuk O.R., Yarema N.M., Volianska L.A., Kinash M.I., Shulhay L.M., Chornomydz I.B.</i> NEONATAL SCREENING IN UKRAINE: THE NEW CHALLENGES.....	15

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

<i>Pokhylko V.I., Shkurupii D.A., Adamchuk N.M., Cherniavska Yu.I., Boduliev O.Yu.</i> ANALGOSEDATION OF NEWBORNS IN THE INTENSIVE CARE UNIT. HOW TO DEAL WITH PAIN SYNDROME.....	20
<i>Redko I.I., Chakmazova E.N.</i> SIGNIFICANCE OF EARLY DETECTION OF ENDOCRINE DISEASES IN CHILDREN AT THE PRIMARY LEVEL.....	26

**PEDIATRIC SURGERY**

<i>Gorbatyuk O.M., Makedonsky I.A.</i> MODERN APPROACHES FOR THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NEWBORNS WITH ANORECTAL ATRESIAS (LITERARY DATA AND OWN EXPERIENCE).....	32
<i>Rudenko E.O., Krivchenya D.Yu., Dubrovin O.G., Metlenko O.V., Maksakova I.S., Yanchuk O.O., Vorobey N.A.</i> SURGICAL TACTICS OF SAVING THE NATIVE ESOPHAGUS IN CASE OF LONG GAP ESOPHAGEAL ATRESIA.....	38

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

<i>Shcherbina N.O., Shelest N.V.</i> RELAXIN AND IMMUNE FACTORS AS PREDICTORS OF BIOLOGICAL PREPARATION FOR LABOUR.....	46
<i>N. Veresnyuk, V. Pyrohova, A. Nakonechnyi</i> HERLYN-WERNER-WUNDERLICH SYNDROME - DIAGNOSTIC-TREATMENT APPROACHES.....	53

**ANALYTICAL REVIEWS**

<i>Dobryansky D.O.</i> EXOGENOUS SURFACTANTS OF NATURAL ORIGIN IN THE TREATMENT OF RES-PIRATORY DISTRESS SYNDROME - COMPARATIVE COMPOSITION, BIOPHYSICAL PROPERTIES AND CLINICAL EFFECTIVENESS.....	59
<i>Klymenko T.M., Kuzenkova A.A.</i> NEW DEFINITIONS IN THE MANAGEMENT OF NEONATES WITH OXIDATIVE STRESS DISEASES.....	71

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

<i>Dobryansky D.O., Znamenska T.K., Vorobiova O.V.</i> MODERN RECOMMENDATIONS FOR PARENTAL NUTRITION OF NEWBORN.....	81
<i>Nyankovskyy S.L., Nyankovska O.S., Yatsula M.S., Horodylovska M.I.</i> THE NEWEST INFANT NUTRITION CONCEPTS: POSTBIOTICS AND LONG-CHAIN POLYUNSATURATED FATTY ACIDS.....	99



*Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Нікуліна Л.І.*  
**АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ЖИРОВИХ  
ЕМУЛЬСІЙ У ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ  
ХАРЧУВАННІ НОВОНАРОДЖЕНИХ  
В УКРАЇНІ.....**107  
Резолюція Експертної ради з оцінки ефективності  
та безпеки використання Лінекс Бебі® та Лінекс®  
Дитячі краплі при різних симптомах розладів  
шлунково-кишкового тракту.....115

**АНОНС НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ  
КОНФЕРЕНЦІЙ 2020-2021 рр.**

Науково-практична он-лайн конференція з міжнародною  
участю ІІ Полтавські перинатальні читання  
ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Перинатальна  
допомога в умовах реформування системи охорони  
здоров'я: проблеми і перспективи», присвячена  
100-річчю Української медичної стоматологічної  
академії (згідно реєстру МОН України на 2020 р.,  
від 20.02.2020р. № 125), 27.11.-28.11.2020 року.....123

PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL  
CONFERENCE „PERFORMANCES AND  
PERSPECTIVES IN THE PEDIATRIC SURGERY  
DEVELOPMENT” 2RD EDITION CHIȘINĂU,  
REPUBLIC OF MOLDOVA, 27-29 MAY 2021.....125

**НОВИНИ ПАЦІЄНТСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ**

*Балясна О.*  
**ГЛОБАЛЬНИЙ АЛЬЯНС ДОПОМОГИ  
НОВОНАРОДЖЕНИМ GLANCE.....**131

**НЕКРОЛОГ**

ПАМ'ЯТІ ДАНЬШИНА ТИМУРА ІВАНОВИЧА.....132

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ  
ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ  
В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ,  
ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА  
МЕДИЦИНА».....133

*Znamenska T.K., Vorobiova O.V., Nikulina L.I.*  
**ANALYSIS OF THE USE OF FAT  
EMULSIONS IN NEONATAL PARENTAL  
`NUTRITION IN  
UKRAINE.....**107  
Resolution of the Expert Council on effectiveness  
evaluation and safety of using Linex Baby and Linex  
Baby Drops with different symptoms of gastrointestinal  
tract disorders.....115

**A PREVIEW OF SCIENTIFIC-PRACTICAL  
CONFERENCES IN 2020-2021**

Науково-практична он-лайн конференція з міжнародною  
участю ІІ Полтавські перинатальні читання  
ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Перинатальна  
допомога в умовах реформування системи охорони  
здоров'я: проблеми і перспективи», присвячена  
100-річчю Української медичної стоматологічної  
академії (згідно реєстру МОН України на 2020 р.,  
від 20.02.2020р. № 125), 27.11.-28.11.2020 року.....123

PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL  
CONFERENCE „PERFORMANCES AND  
PERSPECTIVES IN THE PEDIATRIC SURGERY  
DEVELOPMENT” 2RD EDITION CHIȘINĂU,  
REPUBLIC OF MOLDOVA, 27-29 MAY 2021.....125

**PATIENTS' ORGANISATIONS NEWS**

*Baliasna O.*  
**THE GLOBAL ALLIANCE OF NEWBORN  
CARE 'GLANCE'.....**131

**AN OBITUARY**

ПАМ'ЯТІ ДАНЬШИНА ТИМУРА ІВАНОВИЧА.....132

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION  
TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE  
MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL  
«NEONATOLOGY, SURGERY  
AND PERINATAL MEDICINE».....133

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

УДК: 616.89-008.19:159.944.4:614.253  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.1

СИНДРОМ ПРОФЕСІЙНОГО ВИГОРАННЯ  
У МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ НЕОНАТАЛЬНИХ  
ВІДДІЛЕНЬ: МІФ ЧИ СУМНА РЕАЛЬНІСТЬ?

*А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець*

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

**Резюме.** Згідно із визначенням ВООЗ «синдром професійного вигорання» (СПВ) або «Burnout» – це фізичне, емоційне або мотиваційне виснаження, яке характеризується порушенням продуктивності в роботі та втомою, безсонням, підвищеною схильністю до соматичних захворювань, а також вживанням алкоголю або інших психоактивних речовин з метою отримання тимчасового полегшення, що має тенденцію до розвитку фізіологічної залежності та (у багатьох випадках) суїцидальної поведінки. Цей синдром звичайно розцінюється як стрес-реакція у відповідь на безжалісні виробничі та емоційні вимоги, що є наслідком надмірної відданості людини своїй роботі, що одночасно супроводжується зневагою до сімейного життя та/або відпочинку.

Формування СПВ у персоналу неонатальних відділень пов'язано з негативними змінами його психо-емоційного стану та безпосередньо впливає на рівень надання медичної допомоги пацієнтам, особливо дітям, які народилися з екстремально малою масою тіла, з вродженими вадами розвитку, у стані тяжкої асфіксії та знаходяться в умовах end-of-life.

**Мета дослідження.** Вивчити частоту формування та потенційні чинники ризику СПВ у лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам неонатального віку, шляхом персоналізованої оцінки його ризику за допомогою тесту Maslach Burnout Inventory (MBI) та розробленого дослідниками опитувальника NeoBurn.

**Матеріали та методи дослідження.** У ході дослідження проведено персоналізоване опитування 50 лікарів-неонатологів та дитячих анестезіологів, які надають медичну допомогу пацієнтам неонатального віку (до 28 днів життя), на базі 8 відділень 6 стаціонарів (м. Київ, м. Чернівці, Україна) з вересня 2019 року по лютий 2020 року.

Опитувальник NeoBurn розроблено дослідниками з урахуванням даних сучасної наукової літератури щодо найбільш вагомих чинників ризику СПВ у медичного персоналу неонатальних відділень. Даний опитувальник включає перелік питань загального характеру; питання, які визначають особливості праці; питання, які характеризують власну оцінку особистості тощо.

Тест Maslach Burnout Inventory (MBI) включає три блока питань, відповіді на які можуть допомогти у визначенні ознак виснаження або депресивного тривожного синдрому (Розділ А), ознак деперсоналізації або втрати емпатії (Розділ В) та ознак зниження особистісних досягнень (Розділ С).

**Результати дослідження.** В опитуванні прийняло участь 36 лікарів-неонатологів (72 %) та 14 лікарів-дитячих анестезіологів (28 %), при цьому, у 80 % випадків респондентами були представниці жіночої статі, а біля 1/3 неонатальної спільноти мали вік старше 50 років. Більшість респондентів (72 %) на момент опитування працювали на посаді лікарів-ординаторів відділень, 8 (16 %) – завідувачів відділень, 6 (12%) – наукових співробітників профільних кафедр. Основним робочим місцем лікарів у 70 % випадків були відділення інтенсивної терапії новонароджених, у 30 % випадків – відділення неонатального догляду. У 21 людини (42 %) стаж роботи в неонатології склав більше 20 років. Більше половини респондентів (54 %) працювали більше ніж на 1 ставку, 37 лікарів (74 %) мали нічні чергування. Переважна більшість лікарів (94 %) зазначили, що рівень їх доходів є недостатнім для комфортного життя в Україні.

Опитування за допомогою тесту MBI засвідчило, що найбільш вразливою є сфера деперсоналізації, важкий ступінь якої встановлено у 24 % випадків, помірний ступінь – у 40 % випадків. Виражене зниження значимості особистісних досягнень виявлено у 22 % випадків, помірного ступеня – у 30 % випадків. Найбільш «збереженою» виявилася опція виснаження, важкий ступінь якого діагностовано лише у 4 % випадків, помірного ступеня – у 24 % випадків. Слід зазначити, що при опитуванні не виявлено жодного лікаря з відсутністю порушень усіх трьох характеристик тесту MBI.

**Висновки.** Медичний персонал, який надає допомогу пацієнтам неонатального віку (у перші 28 днів життя) складає групу високого ризику щодо формування СПВ, що пов'язано зі значним потенційним рівнем смертності та захворюваності пацієнтів, високими вимогами до професійного рівня лікарів, необхідністю постійного удосконалення для впровадження нових сучасних перинатальних технологій, наявністю нічних чергувань, недостатньо високою заробітною платою тощо. При опитуванні українських лікарів-неонатологів і дитячих анестезіологів з використанням тесту MBI найбільш виражені порушення встановлено у сфері деперсоналізації та зниження значимості особистісних досягнень, що потребує впровадження у практику роботи лікувальних закладів програми ідентифікації, профілактики та корекції СПВ із залученням міждисциплінарної команди спеціалістів.

**Ключові слова:** синдром емоційного вигорання; неонатолог; дитячий анестезіолог; тест Maslach Burnout Inventory.

## Вступ

Згідно із визначенням ВООЗ «синдром професійного вигорання» (СПВ), або «Burnout» — це фізичне, емоційне або мотиваційне виснаження, яке характеризується порушенням продуктивності в роботі та втому, безсонням, підвищеною схильністю до соматичних захворювань, а також вживанням алкоголю або інших психоактивних речовин з метою отримання тимчасового полегшення, що володіє тенденцією до розвитку фізіологічної залежності та (у багатьох випадках) суїцидальної поведінки. Цей синдром звичайно розцінюється як стрес-реакція у відповідь на безжалісні виробничі та емоційні вимоги, що є наслідком надмірної відданості людини своїй роботі, що одночасно супроводжується зневагою до сімейного життя та/або відпочинку [1].

Історія терміну «синдром емоційного вигорання» (синдром професійного вигорання) починається з 1974 року, коли американський психіатр Н. J. Freudenberger вперше звернув увагу на цей феномен у працівників психіатричної сфери і описав його як «ураження, виснаження або зношення, що відбувається з людиною внаслідок різко завищених вимог до власних ресурсів і сил» [1, 2].

Слід відмітити, що формування СПВ у персоналу неонатальних відділень пов'язано не лише з негативними змінами його психо-емоційного стану, а й безпосередньо впливає на рівень надання медичної допомоги пацієнтам, особливо дітям, які народилися з екстремально малою масою тіла, з вродженими вадами розвитку, у стані тяжкої асфіксії та знаходяться в умовах end-of-life [3, 4, 5]. Симптоми-попередники або клінічні прояви СПВ у лікарів та медичних сестер утруднюють процес комунікації з батьками маленьких пацієнтів, зумовлюючи втрату їх впевненості у позитивні результати лікування та виходжування дітей [6, 7, 8].

Дослідження СПВ у різних країнах світу доводять, що його формування у медичного персоналу зумовлює суттєві фінансові затрати як на місцевому, так і національному рівні. Це пов'язано з високою частотою звільнення медичних працівників з постійного місця роботи, що, відповідно, спричиняє необхідність набору нового персоналу з витрачанням ресурсів для його навчання та адаптації до робочого місця, взяття на роботу працівників у режимі part-time. Симптоми СПВ змушують медичних працівників звертатися за медичною допомогою внаслідок розвитку серцево-судинних захворювань, виникнення психічних та психологічних проблем, що також потребує відповідних значних матеріальних витрат [4, 10].

Літературні дані свідчать про суттєвий вплив щодо формування симптомів СПВ у неонатологів, дитячих анестезіологів та медичних сестер неонатальних відділень відчуття державної та особистої економічної нестабільності, недостатнього рівня обладнання, недостатньої кількості персоналу, відсутності професійного психологічного супроводу та високого рівня смертності новонароджених дітей.

Як зазначає один з провідних американських фахівців з психології М.Т. Нунан (2020), у сучасних умовах пандемії COVID-19 лідери перинатальної медицини повинні проводити повторний

аналіз пріоритетів догляду в окремих лікарнях, у системі охорони здоров'я та за її межами. При цьому, перинатальні фахівці з психічного здоров'я мають відігравати суттєву роль у цьому процесі, розробляючи заходи протекції як для медичного персоналу, так і для батьків пацієнтів неонатальних відділень [11].

В Україні відсутні масштабні дослідження щодо вивчення епідеміології, чинників ризику, клінічних проявів, стратегій попередження СПВ у лікарів неонатологічних відділень пологових стаціонарів та дитячих лікарень. Нажаль, більшість лікарень з неонатальними відділеннями не мають у штатному розкладі професійних психологів, а український менталітет, з урахуванням вітчизняної фахової додипломної підготовки, не дає змоги лікарям та медичним сестрам визнати існування даної проблеми та своєчасно звернутися за допомогою.

## Мета дослідження

Вивчити частоту формування та потенційні чинники ризику СПВ у лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам неонатального віку, шляхом персоналізованої оцінки ризику його виникнення за допомогою тесту Maslach Burnout Inventory (MBI) та розробленого дослідниками опитувальника NeoBurn.

## Матеріали та методи дослідження

У ході дослідження проведено персоналізоване опитування 50 лікарів-неонатологів та дитячих анестезіологів, які надають медичну допомогу пацієнтам неонатального віку (до 28 днів життя), у тому числі, на етапі пологових залів, палат сумісного перебування матері та дитини, відділень інтенсивної терапії новонароджених родопомічних та лікувальних закладів. Зокрема, дослідження проведено на базі 8 відділень 6 стаціонарів (м. Київ, м. Чернівці, Україна). Опитування персоналу проводилося добровільно та анонімно із застосуванням паперових носіїв терміном з вересня 2019 р. по лютий 2020 р.

Опитувальник NeoBurn розроблено дослідниками з урахуванням даних сучасної наукової літератури щодо найбільш вагомих чинників ризику СПВ у медичного персоналу неонатальних відділень. Даний опитувальник включає питання загального характеру (вік, стать, сімейне положення, наявність дітей віком до 1 та до 3 років, релігійні прихилення, наявність власного житла тощо); питання, які визначають особливості праці (спеціалізація, посада, стаж роботи, тип відділення, графік роботи, тривалість відпустки, рівень щомісячного доходу, наявність наукового ступеня, участь у конференціях тощо); питання, які характеризують власну оцінку особистості (наприклад, чи вважаєте Ви свій сон якісним? Чи робите Ви помилки під час роботи?). Крім того, респондентам надавалася можливість відповісти на питання, які передбачали прийняття рішення у практичних професійних ситуаціях (наприклад, чи будете Ви проводити реанімаційні заходи дитині з вадами розвитку, які є несумісними з життям?).

Тест Maslach Burnout Inventory (MBI) включає три блока питань, відповіді на які можуть допомогти у визначенні ознак виснаження або депре-

сивного тривожного синдрому (Розділ А); ознак деперсоналізації або втрати емпатії (Розділ В) та ознак зниження особистісних досягнень (Розділ С) [12]. Кожен розділ включає 7-8 питань з градацією варіанта відповіді від «0» до «6» залежно від частоти встановлення того чи іншого відчуття у респондента. Так, «0» балів респондент відмічає, якщо він ніколи не відмічає дані емоції, «1» - декілька разів на рік, «2» - один раз на місяць, «3» - декілька разів на місяць, «4» - один раз на тиждень, «5» - декілька разів на тиждень, «6» - щоденно.

Відповідно до рекомендацій авторів даного тесту подальша оцінка ступеня виразності ознак СПВ проводиться з урахуванням загальної суми балів по кожному розділу. Так, якщо у Розділі 1 респондент набрав суму балів 17 і менше, у нього прояви виснаження (або депресивного тривожного синдрому) знаходяться на низькому рівні, якщо від 18 до 29 включно – виражені помірно, якщо 30 та вище – на високому рівні. Якщо у Розділі 2 респондент набрав суму балів 5 або менше – ознаки деперсоналізації (або втрати емпатії) знаходяться на низькому рівні, якщо від 6 до 11 включно – виражені помірно, якщо 12 і вище – на високому рівні. Якщо у Розділі 3 респондент набрав суму балів 33 або менше, то ознаки зниження особистісних досягнень виражені значно, якщо від 34 до 39 включно – виражені помірно, якщо 40 та вище – виражені незначно. Високий бал у перших двох розділах та низький бал в останньому розділі можуть свідчити про наявність СЕВ у медичного працівника.

Для статистичної обробки даних використано ліцензовані програми Statistica (StatSoft Inc., Version 10) та MedCalc Software (Version 16.1).

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

### Результати дослідження та їх обговорення

Огляд міжнародних і національних літературних джерел надав змогу вивчити питання прогнозування, діагностики та попередження синдрому вигорання у медичних працівників різних сфер

діяльності [7]. У 2012 році групою дослідників під керівництвом Bellieni С. V. проведено когортне дослідження з включенням 100 неонатологів, яке показало, що 2/3 лікарів входять до групи ризику щодо формування синдрому вигорання, а 30 % відмічали його прояви. Чинниками ризику, які пов'язані з формуванням СПВ у неонатологів, є: досвід роботи менше 5 років, віра у негідність життя з інвалідністю та повторні думки про смерть, а необхідність у проведенні реанімаційних заходів дітям 24 тижнів гестації тісно асоціюється з розчаруванням [14].

У таблиці представлена соціально-демографічна та професійна характеристика групи дослідження. В опитуванні прийняло участь 36 лікарів-неонатологів (72 %) та 14 лікарів-дитячих анестезіологів (28 %), при цьому, у 80 % випадків респондентами були представниці жіночої статі. Слід відмітити, що біля 1/3 неонатальної спільноти мали вік старше 50 років; 41 людина (82 %) визначила наявність традиційних релігійних прихильностей.

Більшість респондентів (72 %) на момент опитування працювали на посаді лікарів-ординаторів відділень, 8 (16 %) – завідувачів відділень, 6 (12%) – наукових співробітників профільних кафедр. Основним робочим місцем лікарів у 70 % випадків були відділення інтенсивної терапії новонароджених, у 30 % випадків – відділення неонатального догляду. У 21 людини (42 %) стаж роботи в неонатології складав більше 20 років.

Необхідно відмітити, що більше половини респондентів (54 %) працювали більше ніж на 1 ставку, а 37 лікарів (74 %) мали нічні чергування. При цьому, у ¼ медичного персоналу (24 %) рівень щомісячного доходу складав до 5000 грн. при мінімальній заробітній платі в Україні відповідно до ст. 8 Закону України «Про державний бюджет України на 2020 рік» - 4723 гривні. Лише 3 людей (6 %) відмітили, що рівень щомісячного доходу складає більше 10000 грн. Відповідно, переважна більшість лікарів (94 %) зазначила, що рівень їх доходів є недостатнім для комфортного життя в Україні.

Таблиця 1

### Характеристика групи дослідження

	ФАКТОР	ЧАСТОТА, N (%)
1	Спеціалізація: неонатологія дитяча анестезіологія	36 (72) 14 (28)
2	Вік: 20-29 РОКІВ 30-39 РОКІВ 40-49 РОКІВ ≥ 50 РОКІВ	9 (18) 18 (36) 17 (14) 16 (32)
3	Стать: жінки чоловіки	40 (80) 10 (20)
4	Сімейний стан: заміжня/одружений розлучена/розлучений у відношеннях одинок/одинокий	28 (56) 7 (14) 10 (20) 5 (10)
5		



6	Житло: власне винаймаю живу з батьками	33 (66) 8 (16) 9 (18)
7	Релігійні прихилення: віруюча/віруючий атеїст не визначилася/не визначився	41 (82) 4 (8) 5 (10)
8	Посада: завідувач відділення ординатор відділення науковий співробітник	8 (16) 36 (72) 6 (12)
9	Загальний стаж роботи: < 5 років 5-9 років 10-19 років ≥ 20 років	8 (16) 13 (26) 7 (14) 22 (44)
10	Стаж роботи у неонатології: < 5 років 5-9 років 10-19 років ≥ 20 років	13 (26) 8 (16) 8 (16) 21 (42)
11	Тип відділення, у якому працюєте останні 5 років: відділення інтенсивної терапії новонароджених відділення спільного перебування матерів та дитини/пологові зали	35 (70) 15 (30)
12	Обсяг роботи: < 1 ставки 1 ставка > 1 ставки	6 (12) 9 (18) 27 (54)
13	Графік роботи: денна робота нічні чергування змішаний графік	13 (26) 9 (18) 28 (56)
14	Тривалість безперервної відпустки: 2 тижні 3 тижні 4 тижні	9 (18) 16 (32) 25 (50)
15	Рівень щомісячного доходу: до 5000 грн. 5000-10000 грн. > 10000 грн.	12 (24) 35 (70) 3 (6)

За даними Cox T. та Griffiths A. T. (1998), прояви СПВ супроводжуються 150 симптомами, у тому числі, плаксивістю, пониженням або нестабільністю настрою, цинічністю, відчуттям безнадійності, відстороненням від спілкування з пацієнтами тощо. Це супроводжується типовими для стресу скаргами на здоров'я: нудотою, головокружінням, головними болями, неспокоєм та безсонням [15]. Результати проведених нами досліджень показали, що 31 людина (62 %) оцінила свій сон як неякісний, а 24 респондента (48 %), які прийняли участь в опитуванні, відмітили наявність соматичних захворювань.

Відсутність можливості удосконалювати свій професійний рівень визнана однією з причин розвитку СПВ не лише в медицині. Висока професійна підготовка надає широкий вибір у вирішенні різноманітних завдань, що автоматично знижує рівень тривоги та незадоволення собою. Результати опитувань показали, що 49 респондентів (98 %) мали змогу приймати участь у фахових національних конференціях, семінарах і тренінгах та лише 1/3 лікарів (28 %) – у закордонних форумах. Слід відмітити, що на даний момент, у зв'язку з пандемією COVID-19 та введенням карантинних заходів щодо обмеження проведення масових заходів, значно розширився доступ до професійних міжнародних та національних семінарів у форматі онлайн.

За даними літератури, формування СПВ у медичного персоналу має пряму залежність із негативними результатами стосовно безпеки пацієн-

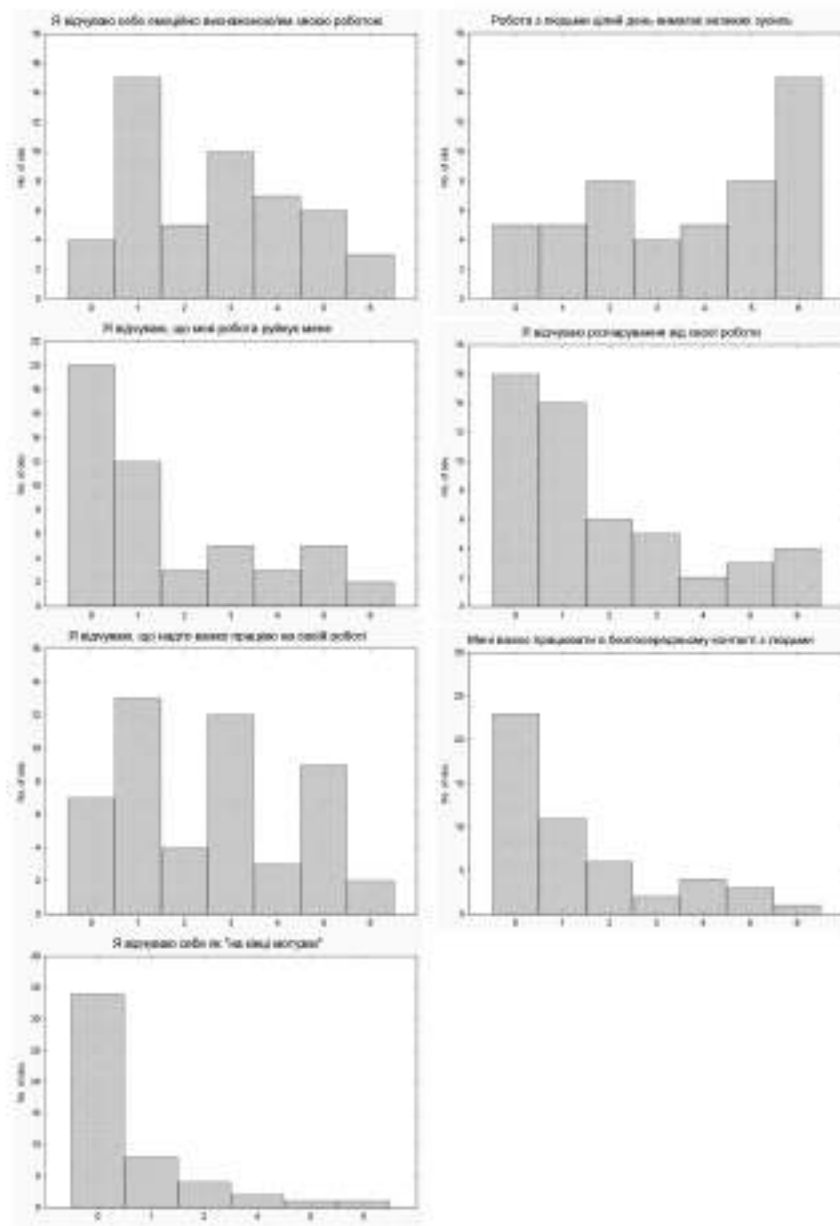
тів, а саме, щодо підвищення частоти лікарських помилок [16]. Так, у 2016 році було опубліковано систематичний огляд із включенням результатів 46 досліджень, які проводилися у 16 країнах на 6 континентах, де вивчали взаємозв'язок між самопочуттям і синдромом вигорання у медичних працівників та безпекою пацієнтів [13]. Більшість досліджень показали наявність прямої залежності між СПВ та помилками, зокрема частотою звітування щодо пропущених випадків, але не щодо факту звітування про саму подію. Klein J. та співав. (2010) встановили, що вигорання більш суттєво пов'язано з терапевтичними та діагностичними помилками у чоловіків, ніж у жінок-хірургів Німеччини [17]. Результати деяких досліджень показали, що синдром вигорання є незалежним прогностичним фактором виникнення помилок як з урахуванням суб'єктивних, так і об'єктивних методів їх встановлення. 42 респондентів (84 %), які прийняли участь у нашому опитуванні, визнали суб'єктивно, що дійсно роблять помилки під час роботи.

З метою об'єктивної діагностики СПВ у дослідженні було проведено персоналізоване опитування усіх учасників за допомогою тесту, який розроблено американською психологінею Maslach C. [12].

Оцінка відповідей респондентів у Розділі А надає змогу встановити прояви синдрому виснаження або депресивного тривожного синдрому, який свідчить про втому від самої ідеї роботи, хронічну втому, проблеми зі сном та відхилення у фізичному стані. Але, на відміну від депресії, дані проблеми зникають поза роботою. Відповідно до

результатів проведеного опитування у Розділі А, 36 лікарів (72 %) набрали 17 балів і менше, що свідчить за низький ризик формування синдрому виснаження; 12 лікарів (24 %) - від 18 до 29 балів включно, що вказує на формування синдрому ви-

снаження помірного ступеня, та 2 лікарів (4 %) - понад 30 балів, що засвідчує наявність проявів виснаження тяжкого ступеня. На рис.1 представлено діаграми розподілу балів при відповідях респондентів на питання Розділу А тесту MBI.



**Рис. 1. Діаграми частоти балів при відповідях респондентів на питання Розділу А тесту MBI**

Питання у Розділі В спрямовані на виявлення ознак деперсоналізації або втрати емпатії - "дегуманізації" у міжособистісних відносинах, що супроводжується надмірним відстороненням, цинізмом з негативним ставленням до пацієнтів та/або колег, почуттям провини, униканням соціальних контактів, блокуванням самоемпатії. 18 лікарів (36 %), які прийняли участь в опитуванні, набрали у Розділі В загальну суму балів 5 або менше, що свідчить про низький ризик деперсоналізації; 20 лікарів (40 %) – від 6 до 11 балів включно, що вказує на формування ознак деперсоналізації помірного ступеня; 12 лікарів (24 %) - 12 балів і більше, що засвідчує наявність виражених ознак деперсоналізації. На рис.2 представлено діаграми

розподілу балів при відповідях респондентів на питання Розділу В тесту MBI.

Відповіді на питання у Розділі С надають можливість встановити ознаки зниження самооцінки або зниження значимості особистісних досягнень: індивід оцінює себе негативно, відчуває, що не може рухати ситуацію вперед. Цей компонент являє собою демотивуючі наслідки важкої негативної ситуації, яка повторюється, призводить до провалу, незважаючи на зусилля, а людина починає сумніватися у своїх справжніх здібностях. Цей аспект є наслідком перших двох (вигорання та деперсоналізації). Результати проведеного опитування показали, що 11 лікарів (22 %) набрали загальну суму балів 33 та менше, що свідчить про

значну виразність зниженої самооцінки; 15 лікарів (30 %) - від 34 до 39 балів включно, що вказує на наявність відчуття самознецінення помірного ступеня; 24 лікаря (48 %) - більше 40 балів, що засвідчує низький ризик зниження значимості особистісних досягнень. На рис. 3 представлено діаграми розподілу балів при відповідях респондентів на питання Розділу С тесту МВІ.

Необхідно враховувати, що тест МВІ - це най-

поширеніший інструмент для самостійного визначення ризику СПВ у медичного працівника, який досліджує три компоненти (виснаження, знеособленість та особисті досягнення), але його результати не є підставою для встановлення діагнозу та вироблення тактики самолікування. Доцільним є звернення медичного працівника до лікаря або психолога у випадках необхідності допомоги щодо боротьби зі стресом та/або СПВ [18].

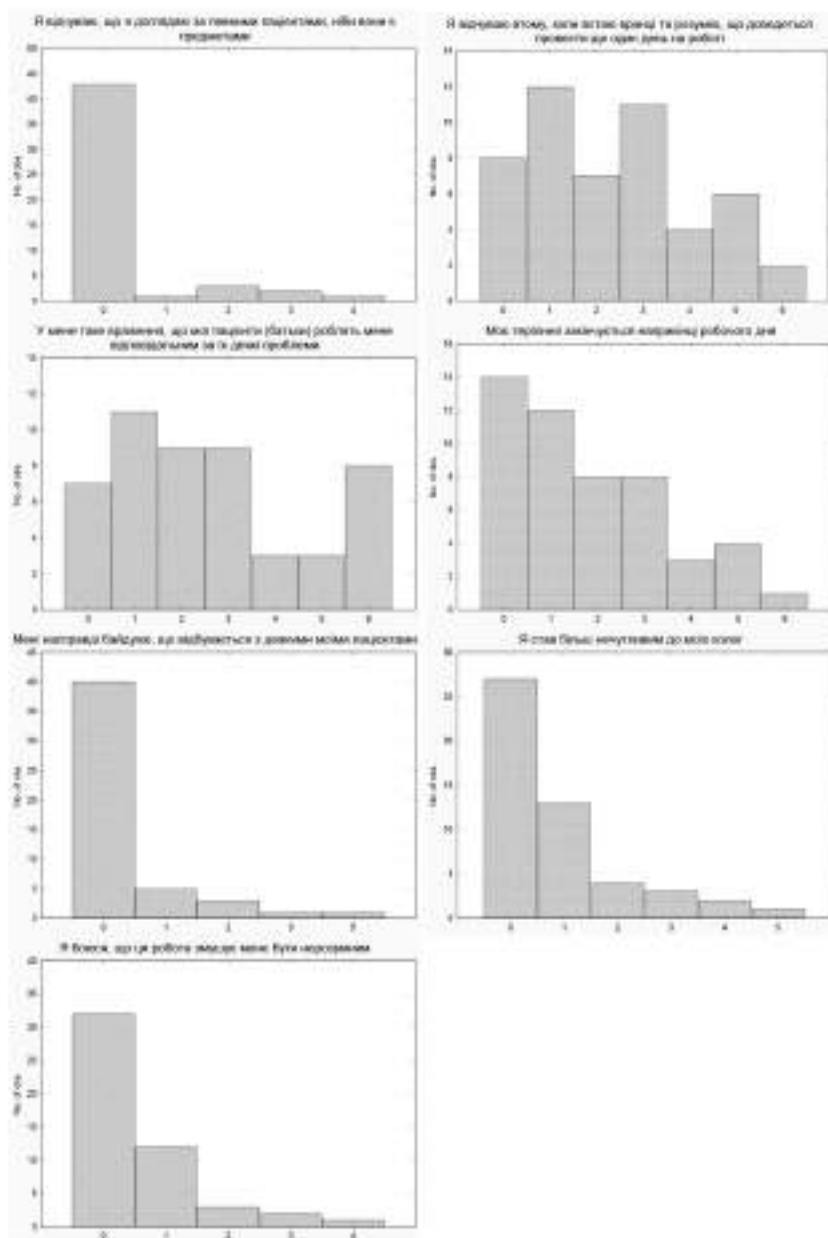
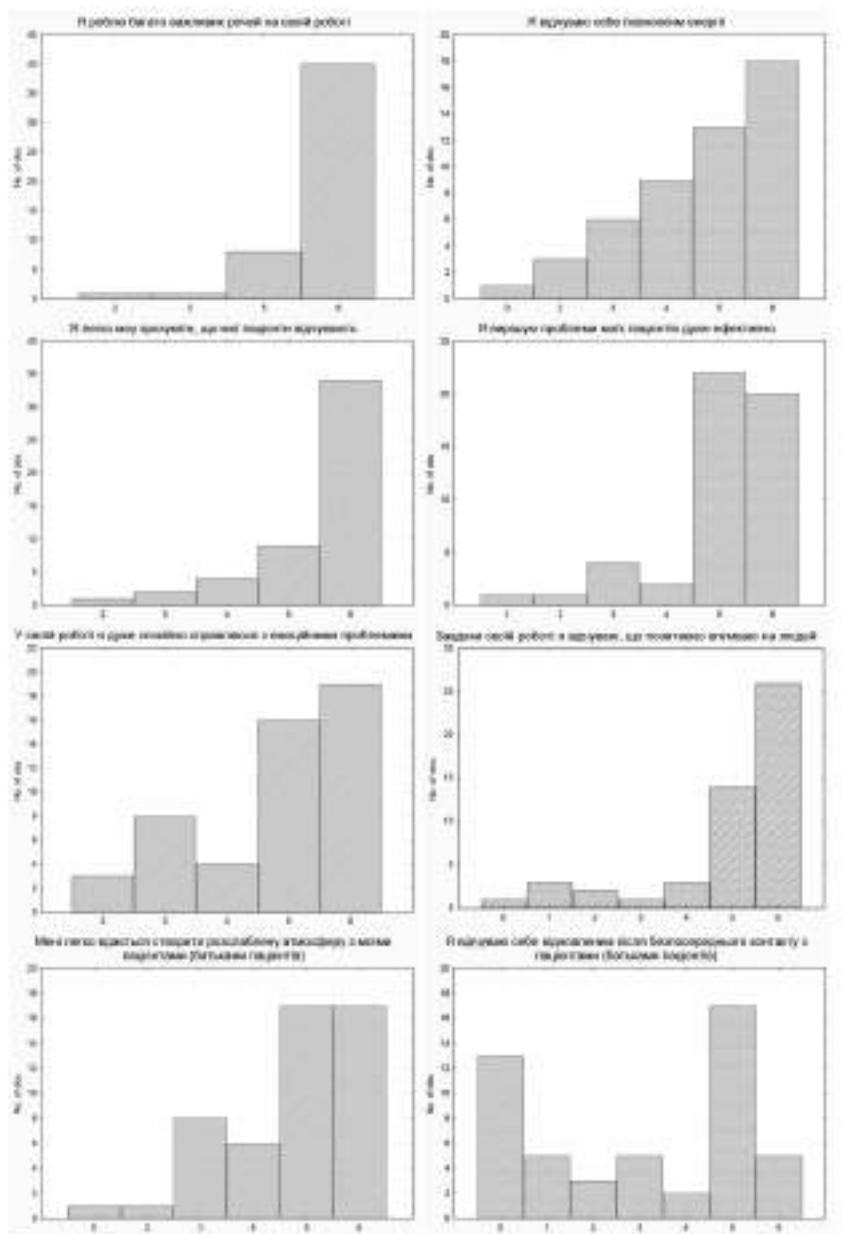


Рис. 2. Діаграми частоти балів при відповідях респондентів на питання Розділу В тесту МВІ



**Рис. 3. Діаграми частоти балів при відповідях респондентів на питання Розділу С тесту MBI**

Існують певні шляхи попередження формування СПВ у медичного персоналу. Основний профілактичний фактор – це визнання існування даної проблеми як лікарями та медичними сестрами, так і адміністрацією лікувального закладу, а також, бажання діяти разом. Лікарні, у складі яких функціонують неонатальні відділення різного спрямування, потребують штатних психологів, які мають відповідні навички та вміння роботи з групами та індивідуально, враховуючи специфіку даної спеціальності. Доцільним є впровадження системи «team building», яка допомагає розвинути роботу у команді, з включенням об'єднаних зусиль щодо безболісної активації людських ресурсів для досягнення загальної мети, акцентуючи увагу на важливості участі кожного члена команди. Суттєвим ресурсом є уникнення монотонності в роботі, мотивація персоналу до удосконалення професій-

них навичок, постійного безперервного навчання.

Спілкування з колегами з інших світових та національних лікарень та університетів, своєчасне отримання сучасної професійної інформації, можливість контакту з колегами у невимушеній атмосфері значно покращує психо-емоційний стан персоналу неонатальних відділень.

Кожний стаціонар повинен створити і втілювати власну стратегію стосовно попередження формування СПВ у лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів та неонатальних медичних сестер із залученням усіх доступних методик та механізмів [3, 14, 19].

### Висновки

1. Медичний персонал, який надає допомогу пацієнтам неонатального віку (у перші 28 днів життя) складає групу високого ризику формуван-



ня СПВ, що пов'язано із суттєвим потенційним рівнем захворюваності та смертності пацієнтів, підвищеними вимогами до професійного рівня, необхідністю постійного удосконалення та впровадження сучасних перинатальних технологій, наявністю нічних чергувань, недостатньо високою заробітною платою тощо.

2. Питання українських неонатологів та дитячих анестезіологів за допомогою тесту МВІ засвідчило наступне:

- найбільш вразливою у даній категорії лікарів є сфера деперсоналізації, важкий ступінь якої встановлено у 24 % випадків, помірний ступінь – у 40 % випадків, що може мати тенденцію до поглиблення проблеми;

- виражене зниження значимості особистісних досягнень виявлено у 22 % випадків, помірного ступеня – у 30 % випадків;

- найбільш «збереженою» виявилася опція вищого ступеня, важкий ступінь якої діагностовано у 4 % випадків, помірного ступеня – у 24 % випадків;

### Література

1. Chuang C-Y, Tseng P-C, Lin C-Y, et al. Burnout in the intensive care unit professionals. A systematic review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 16];95(50):e5629. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5268051/> doi: 10.1097/MD.00000000000005629.
2. Schaufeli W, Maslach C, Marek T, editors. *Professional Burnout. Recent Developments in Theory and Research*. London: Routledge, 1993. 312p. doi: 10.4324/9781315227979.
3. Profit J, Sharek PJ, Amspoker AB, Kowalkowski MA, Nisbet CC, Thomas EJ, et al. Burnout in the NICU setting and its relation to safety culture. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(10):806-13. doi: 10.1136/bmjqs-2014-002831.
4. Tawfik DS, Phibbs CS, Sexton JB, Kan P, Sharek P, Nisbet CC, et al. Factors Associated With Provider Burnout in the NICU. *Pediatrics* [Internet]. 2017[cited 2020 May 4];139(5):e20164134. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/5/e20164134.long> doi: 10.1542/peds.2016-4134.
5. Dweck N, Golombek S. NICU graduate reunion “A celebration of life”. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(3):205-11. doi: 10.1097/ANC.0000000000000598.
6. Wigert H, Blom M, Bry K. Parents experiences of communication with neonatal intensive care unit staff: an interview study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2014[cited 2020 Jul 12];14(1):304. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-014-0304-5>.
7. Hall SL, Cross J, Selix NW, Patterson C, Segre L, Chuffo-Siewert R, et al. Recommendations for enhancing psychosocial support of NICU parents through staff education and support. *J Perinatol*. 2015;35(S1):29-36. doi:10.1038/jp.2015.147.
8. Clubbs BH, Barnette AR, Gray N, Weiner L, Bond A, Harden J, et al. A Community Hospital NICU Developmental Care Partner Program. Feasibility and Association With Decreased Nurse Burnout Without Increased Infant Infection Rates. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(4):311-20. doi: 10.1097/ANC.0000000000000600.
9. Grace MK, VanHeuvelen JS. Occupational variation in burnout among medical staff: Evidence for the stress of higher status. *Soc Sci Med*. 2019;232:199-208. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.05.007.
10. Tawfik DS, Profit J. Provider burnout: implications for our perinatal patients. *Seminars Perinatol* [Internet]. 2020[cited 2020 Jun 30];44(4):151243. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520300240?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.semperi.2020.151243.
11. Hynan MT. Covid-19 and the need for perinatal mental health professionals: now more than ever before. *J Perinatol*. 2020;40:985-6. doi: 10.1038/s41372-020-0696-z.
12. Zalaquett CP, Wood RJ, editors. *Evaluating Stress: A Book of Resources*. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP, editors. *The Maslach Burnout Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1997. p.191-218.
13. Hall LH, Johnson J, Watt I, Tsipa A, O'Connor DB. Healthcare Staff Wellbeing, Burnout, and Patient Safety: A Systematic Review. *PlosOne* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 16];11(7):e0159015. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159015> doi: 10.1371/journal.pone.0159015.
14. Belliene CV, Righetti P, Ciampa R, Lacoponi F, Coviello C, Buonocore. Assessing burnout among neonatologist. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(10):2130-4. doi: 10.3109/14767058.2012.666590.
15. Cox T, Griffiths A. *The Burnout Companion to Study and Practice: A Critical Analysis (Issues in Occupational Health Series)*. 1st ed. CRC Press, 1998. 224p.
16. Garcia CL, Abreu LC, Ramos JLS, Ramos CFD, Smiderle FRN, et al. Influence of burnout on patient safety: systematic review and meta-analysis. *Medicina* [Internet]. 2019[cited 2020 Jul 14];55(9):553. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780563/> doi: 10.3390/medicina55090553.
17. Klein J, Frie KG, Blum K, von dem Knesebeck O. Burnout and perceived quality of care among German clinicians in surgery. *Int J Qual Health Care*. 2010;22(6):525-30. doi: 10.1093/intqhc/mzq056.
18. Suttle M, Chase M, Sasser W, Moore-Clingenpeel M, Maa T, Werner J, et al. Burnout in pediatric critical care medicine fellows. *Crit Care Med*. 2020;48(6):872-80. doi: 10.1097/CCM.0000000000004290.
19. Montgomery A, Panagopoulou E, Esmail A, Richards T, Maslach C. Burnout in healthcare: the case for organisational change. *BMJ* [Internet]. 2019[cited 2020 May 29];366:14774. Available from: [https://doi.org/10.1136/bmj.14774](https://www.bmj.com/content/366/bmj.14774.long).

- не виявлено жодного випадку із відсутністю порушень усіх трьох характеристик за тестом МВІ.

Перспективи подальшого дослідження спрямовані на визначення чинників ризику формування СПВ у медичного персоналу, який надає допомогу пацієнтам неонатального віку, з урахуванням умов праці та професійного українського лікарського менталітету, розробка програми ідентифікації, профілактики та корекції його проявів за участі міждисциплінарної команди спеціалістів (медичних психологів, лікарів неонатологів, дитячих анестезіологів, медичних сестер та адміністрації родопомічних і лікувальних закладів) та її впровадження у роботу закладів практичної охорони здоров'я України на постійній основі.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

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

## СИНДРОМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА НЕОНАТАЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЙ: МИФ ИЛИ ГРУСТНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ?

*А.Г. Бабинцева, Ю.Д. Годованец*

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

### Резюме

**Введение.** В соответствии с определением ВОЗ «синдром профессионального выгорания» (СПВ) или «Burnout» - это физическое, эмоциональное или мотивационное истощение, характеризующееся нарушением производительности в работе и усталостью, бессонницей, повышенной склонностью к соматическим заболеваниям, а также употреблением алкоголя или других психоактивных веществ с целью получения временного облегчения, что имеет тенденцию к развитию физиологической зависимости и (во многих случаях) суицидального поведения. Этот синдром обычно расценивается как стресс-реакция в ответ на безжалостные производственные и эмоциональные требования, является следствием чрезмерной преданности человека своей работе, одновременно сопровождается пренебрежением к семейной жизни и/или отдыху.

Формирования СПВ у персонала неонатальных отделений связано с негативными изменениями его психоэмоционального состояния и непосредственно влияет на уровень оказания медицинской помощи пациентам, особенно детям, родившимся с экстремально низкой массой тела, с врожденными пороками развития, в состоянии тяжелой асфиксии и которые находятся в условиях end-of-life.

**Цель исследования.** Изучить частоту формирования и потенциальные факторы риска СПВ у врачей, оказывающих медицинскую помощь пациентам неонатального возраста, путем персонализированной оценки его риска с помощью теста Maslach Burnout Inventory (MBI) и разработанного исследователями опросника NeoBurn.

**Материалы и методы исследования.** В ходе исследования проведено персонализированный опрос 50 врачей-неонатологов и детских анестезиологов, которые оказывают медицинскую помощь пациентам неонатального возраста (до 28 суток жизни), на базе 8 отделений 6 стационаров (г. Киев, г. Черновцы, Украина) с сентября 2019 по февраль 2020 года.

Опросник NeoBurn разработан исследователями на основе данных современной научной литературы касательно наиболее весомых факторов риска СПВ у медицинского персонала неонатальных отделений. Данный опросник включает перечень вопросов общего характера; вопросы, определяющие особенности труда; вопросы, характеризующие собственную оценку личности и т.д..

Тест Maslach Burnout Inventory (MBI) включает три блока вопросов, ответы на которые могут помочь в определении признаков истощения или депрессивного тревожного синдрома (Раздел А), признаков деперсонализации или потери эмпатии (Раздел В) и признаков снижения личностных достижений (Раздел С).

**Результаты исследования.** В опросе приняло участие 36 врачей-неонатологов (72 %) и 14 врачей-детских анестезиологов (28 %), при этом в 80% случаев респондентами были представительницы женского пола, а 1/3 неонатального сообщества имели возраст старше 50 лет. Большинство респондентов (72 %) на момент опроса работали в должности врачей-ординаторов отделений, 8 (16 %) - заведующих отделений, 6 (12 %) - научных сотрудников профильных кафедр. Основным рабочим мес-

## BURNOUT SYNDROME AMONG MEDICAL STAFF OF NEONATAL DEPARTMENTS: A MYTH OR SAD REALITY?

*A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets*

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

### Summary

**Introduction.** According to the WHO «burnout syndrome» (BOS) is defined as physical, emotional and mental exhaustion characterized by disturbed efficiency at work, fatigue, insomnia, increased susceptibility to somatic diseases, alcohol or other psychoactive substances consumption with the aim to get temporary relief, having a tendency to the development of physiological addiction and (in many cases) suicidal behavior. This syndrome is usually assessed as stress-response to inhuman job-related and emotional requirements resulting from an excessive individual commitment to work associated with neglecting family life and/or rest.

BOS formation among the medical staff of neonatal departments is associated with negative changes of its psycho-emotional state having a direct influence upon the level of giving medical aid to patients, especially neonates born with extremely low body weight, congenital developmental defects, with severe asphyxia being under end-of-life conditions.

**Objective:** to study the rate of formation and potential risk factors promoting BOS of physicians who give medical aid to patients of neonatal age by means of focused risk assessment with the help of Maslach Burnout Inventory (MBI) test and NeoBurn questionnaire developed by the researchers.

**Materials and methods.** In the course of the study from September 2019 to February 2020 a personalized survey of 50 neonatologists and children's anesthesiologists who give medical aid to the patients of neonatal age (under 28 days of life) on the basis of 8 departments of 6 hospitals (Kyiv, Chernivtsi, Ukraine) was conducted.

NeoBurn questionnaire was developed by the researchers considering the data of present-day scientific literature dealing with the most valuable BOS risk factors among the medical staff of neonatal departments. The questionnaire includes general questions; questions determining conditions of work; questions characterizing one's own personal assessment etc.

Maslach Burnout Inventory (MBI) test includes three blocks of questions, and the answers to them can help determine the signs of exhaustion or depressive anxiety syndrome (part A), depersonalization signs or loss of empathy (part B) and the signs of deteriorated personality achievements (part C).

**Results.** 36 neonatologists (72 %) and 14 children's anesthesiologists (28 %) were involved into the study including 80 % female respondents and approximately 1/3 of the neonatal community were over 50. At the time of the survey the majority of respondents (72 %) had a position of resident doctors of the departments, 8 (16 %) of them were heads of the departments, 6 (12%) – research workers of the core departments. In 70% of cases the main working places of physicians were neonatal resuscitation units, in 30% - neonatal care units. 21 people (42 %) had working experience as neonatologists more than 20 years. More than a half of respondents (54 %) worked more than one wage rate, 37 physicians (74 %) had night duties as well. The majority of physicians (94 %) indicated that their income is insufficient for a comfortable life in Ukraine.

The survey by means of MBI test was indicative of the fact that depersonalization sphere appeared to be the most

том врачей в 70 % случаев были отделения интенсивной терапии новорожденных, в 30 % случаев - отделения неонатального ухода. У 21 человека (42 %) стаж работы в неонатологии составил более 20 лет. Более половины респондентов (54 %) работали более чем на 1 ставку, 37 врачей (74 %) имели ночные дежурства. Подавляющее большинство врачей (94 %) отметили, что уровень их доходов недостаточен для комфортной жизни в Украине.

Опрос с помощью теста МБИ показал, что наиболее уязвимой является сфера деперсонализации, тяжелая степень которой установлена в 24 % случаев, умеренная степень - в 40 % случаев. Выраженное снижение значимости личностных достижений обнаружено в 22 % случаев, средней степени - в 30 % случаев. Наиболее «сохраненной» оказалась опция истощение, тяжелая степень которого диагностирована лишь у 4 % случаев, средней степени - в 24 % случаев. Следует отметить, что при опросе не обнаружено ни одного врача с отсутствием нарушений всех трех характеристик теста МБИ.

**Выводы.** Медицинский персонал, который оказывает помощь пациентам неонатального возраста (в первые 28 суток жизни), составляет группу высокого риска по формированию СПВ, что связано со значительным потенциальным уровнем смертности и заболеваемости пациентов, высокими требованиями к профессиональному уровню врачей, необходимостью постоянного совершенствования для внедрения новых современных перинатальных технологий, наличием ночных дежурств, недостаточно высокой заработной платой. При опросе украинских врачей-неонатологов и детских анестезиологов с использованием теста МБИ наиболее выраженные нарушения установлены в сфере деперсонализации и снижении значимости личностных достижений, что требует внедрения в практику работы лечебных учреждений программы идентификации, профилактики и коррекции СПВ с привлечением междисциплинарной команды специалистов.

**Ключевые слова:** синдром эмоционального выгорания; неонатолог; детский анестезиолог; тест Maslach Burnout Inventory.

**Контактна інформація:**

**Бабінцева Анастасія Геннадіївна** - доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

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

**Контактний телефон:** +38 (050) 6662230.

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

© А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець, 2020

**Контактная информация:**

**Бабінцева Анастасія Геннадіївна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

**Контактный адрес:** площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (050) 6662230.

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

© A.G. Babintseva, Y.D. Hodovanets, 2020

vulnerable. Its severe degree was found in 24 % of cases, moderate degree – in 40 % of cases. A marked decrease of significance of the personality achievements was found in 22 % of cases, a moderate degree was registered in 30 % of cases. Exhaustion option appeared to be the most «reserved», its severe degree was diagnosed only in 4 % of cases, moderate degree – in 24 % of cases. It should be noted that the survey did not find any physician with the lack of disorders of all the three characteristics of MBI test.

**Conclusion.** Medical staff giving aid to the patients of neonatal age (in the first 28 days of life) constitutes a high risk group concerning BOS formation which is associated with considerable potential mortality and sickness rates of patients, high requirements to the professional level of physicians, necessity of continuous improvement in order to introduce new up-to-date perinatal technologies, night duties available, insufficient salary etc. MBI test in the survey of Ukrainian neonatologists and children's anesthesiologists found the most marked disorders in the sphere of depersonalization and decrease of significance of the personality achievements which requires the programs of identification, prevention and correction of BOS involving multi-professional team of specialists and introduced into the practical work of medical institutions.

**Key words:** Burnout Syndrome; Neonatologist; Pediatric Anesthesiologist; Maslach Burnout Inventory Test.

**Contact Information:**

**Anastasiya Babintseva** – MD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

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

**Contact Phone:** +38 (050) 6662230.

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Надійшло до редакції 15.07.2020 р.  
Підписано до друку 20.08.2020 р.

УДК: 616-053.31-073.432.29/-074(477)  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.2

## НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ В УКРАЇНІ: НОВІ ВИКЛИКИ

*Т.В. Гаріян, О.Р. Боярчук, Н.М. Ярема,  
Л.А. Волянська, М.І. Кінаш,  
Л.М. Шульгай, І.Б. Чорномидз*

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

### **Резюме**

**Вступ.** Пріоритетним завданням сучасної педіатрії та неонатології є удосконалення організаційних форм та способів надання медичної допомоги дітям, зменшення захворюваності, смертності та профілактика інвалідності.

Тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД) – група первинних імунodefіцитних станів з особливо тяжким порушенням функції або відсутністю Т- і В-клітин, а іноді й НК-лімфоцитів. Пізня діагностика первинних імунodefіцитів, а саме ТКІД призводить до розвитку важких інфекційних ускладнень, значно ускладнює подальше лікування, знижує виживання пацієнтів, нерідко призводить до летальних наслідків, починаючи з періоду новонародженості. На сьогоднішній день у світі існують позитивні результати лікування ТКІД - при ранній діагностиці ефективність терапії та виживання дітей становить більше 90%. Ряд країн світу для ранньої діагностики ТКІД проводять неонатальний скринінг на державному рівні. Сучасний неонатальний скринінг в Україні передбачено для 4 нозологій, тоді як в інших країнах він охоплює від 8 до 60 генетичних патологій.

**Метою дослідження** є раннє виявлення та діагностика тяжких первинних імунodefіцитів шляхом неонатального скринінгу, запобігання розвитку тяжких інфекцій і ускладнень у даної групи хворих, вчасне проведення радикального лікування, покращення виживання та якості життя дітей з тяжкими первинними імунodefіцитами.

**Матеріали та методи дослідження.** Вперше в Україні планується проведення пілотного дослідження - скринінгу новонароджених дітей для виявлення тяжких первинних імунodefіцитів, який буде базуватися на визначенні Т- і В-лімфопеній методом TRECs і KRECs.

Буде визначено поширеність Т- і В-лімфопеній серед новонароджених, їх значення у діагностиці тяжких комбінованих імунodefіцитів та тяжких порушень антитілоутворення. На основі результатів дослідження буде розроблено протокол виявлення первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs і подальша тактика попередження розвитку інфекцій, лікування та спостереження за такими дітьми. Вперше буде обґрунтовано клінічну та економічну доцільність впровадження неонатального скринінгу тяжких імунodefіцитів в Україні.

**Очікувані результати.** Після дослідження поширеності Т- і В-лімфопеній у дітей періоду новонародженості буде сформульовано їх значення у діагностиці ТКІД та тяжких порушень антитілоутворення.

**Висновки.** Рання діагностика первинних імунodefіцитів є надзвичайно важливою для покращення якості життя пацієнта, оскільки затримка в діагностиці призводить до відсутності адекватної терапії та, відповідно, до подальших серйозних інфекцій, які заважають щоденному життю, збільшують ризик різноманітних неінфекційних ускладнень. Відомо, що ці порушення негативно впливають на стан здоров'я пацієнта, якість життя його сім'ї та людей, що доглядають за ним. Окрім цього, існуючі в Світі дослідження доводять, що рання діагностика та трансплантація кісткового мозку є ефективним засобом для зниження захворюваності та летальності пацієнтів із ТКІД та лімфопеніями.

**Ключові слова:** неонатальний скринінг; Т-і В-лімфопенія новонароджених; діагностика ТКІД, TRECs і KRECs.

### **Вступ**

Пріоритетним завданням сучасної педіатрії та неонатології є удосконалення організаційних форм та способів надання медичної допомоги дітям, зменшення захворюваності, смертності та профілактика інвалідності.

Тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД) – група первинних імунodefіцитних станів з особливо тяжким порушенням функції або відсутністю Т-і В-клітин, а іноді й НК-лімфоцитів. Пізня діагностика первинних імунodefіцитів, а саме ТКІД призводить до розвитку важких інфекційних ускладнень, значно ускладнює подальше лікування, знижує виживання пацієнтів, нерідко

призводить до летальних наслідків, починаючи з періоду новонародженості [6,8,21]. На сьогоднішній день у світі існують позитивні результати лікування ТКІД, при ранній діагностиці ефективність терапії та виживання дітей становить більше 90%. Ряд країн світу для ранньої діагностики ТКІД проводять неонатальний скринінг на державному рівні [4,5,14,17,19,22]. Сучасний неонатальний скринінг в Україні передбачено для 4 нозологій, тоді як в інших країнах він охоплює від 8 до 60 генетичних патологій.

**Метою нашого дослідження** є раннє виявлення та діагностика тяжких первинних імун-



нодефіцитів шляхом неонатального скринінгу, запобігання розвитку тяжких інфекцій і ускладнень у даної групи хворих, вчасне проведення радикального лікування, покращення виживання та якості життя дітей з тяжкими первинними імунodefіцитами. На даний момент існує надзвичайно мала кількість досліджень неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній, що потребує особливої уваги.

На сьогоднішній день доведено, що кількість TREС та KREC є значущим прогностичним маркером розвитку первинних імунodefіцитних станів у новонароджених. Аналіз дає цінну діагностичну та прогностичну інформацію у відношенні широкого спектру захворювань, пов'язаних з порушенням Т- й/або В- клітинної ланки імунітету, що дозволяє виявляти пацієнтів для поглибленого обстеження та своєчасного призначення адекватної терапії. Кількісне визначення TREС та KREC - простий в інтерпретації та швидкий тест, який можна легко відтворити у будь-якій клініко-діагностичній лабораторії та може служити діагностичним фактором оцінки клітинного імунітету. За результатами даного обстеження планується проведення ґрунтовного аналізу клінічної та економічної доцільності впровадження неонатального скринінгу тяжких імунodefіцитів в Україні.

На сьогоднішній день в Україні неонатальним скринінгом централізовано займається медико-генетична консультація Волинської обласної дитячої консультативної поліклініки у м. Луцьк, де проводять скринінг фенілкетонурії, вродженого гіпотиреозу, муковісцидозу, адреногенітального синдрому дітям зі всіх регіонів. Провідні розробки у світі з вивчення первинних імунodefіцитів у новонароджених належать: Imperial College London (Англія), The Kids Research Institute (Австралія), науково-дослідницькі центри США, Інститут імунології та фізіології Уральського відділу Російської академії наук. Зважаючи на це актуальним є запровадження неонатального скринінгу ТКІД в Україні саме сьогодні. Проведення даного пілотного дослідження розпочато у Тернопільському національному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського.

### Матеріали та методи

Вперше в Україні планується проведення пілотного дослідження - скринінгу новонароджених дітей для виявлення тяжких первинних імунodefіцитів, який буде базуватися на визначенні Т- і В-лімфопеній методом TRECs і KRECs.

Буде визначено поширеність Т- і В-лімфопеній серед новонароджених, їх значення у діагностиці тяжких комбінованих імунodefіцитів та тяжких порушень антитілоутворення. На основі результатів дослідження буде розроблено протокол виявлення первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs та подальша тактика попередження розвитку інфекцій, лікування та спостереження за такими дітьми. Вперше буде обґрунтовано клінічну та економічну доцільність впровадження неонатального скринінгу тяжких імунodefіцитів в Україні.

Надзвичайно прогресивною методикою на сьо-

годнішній день вважається визначення кільцевих структур ДНК, власне TREС та KREC. Молекула TREС (T-cell receptor excision circle) — це побічний ефект Т-клітинної диференціації, що відбувається в тимусі під час формування Т-клітинного рецептору (T-cell receptor, TCR) [1,2,3,4].

Для ТКІД у немовлят характерні низькі значення або невизначені рівні TREС. Такі діагностичні дані дають можливість виявити захворювання відразу після народження, задовго до маніфестації будь-яких клінічних проявів даної патології. Всі генетичні дефекти, які порушують розвиток Т клітин, характеризуються лімфопенією та низьким рівнем TREС. Дане тестування дозволяє діагностувати ТКІД, а також синдром Ді Джорджі та Чардж [3,4,5,15].

Визначення KREC - Kappa-deleting recombination excision circle, що використовують як показник В-клітинної проліферації, допомагає виявляти дефекти раннього дозрівання В- клітин у кістковому мозку, агамаглобулінемію Брутона, гіперімунглобулінемію М, а також ТКІД з відсутністю В клітин [3,4,19].

Первинні імунodefіцитні стани можуть виявлятися за допомогою вимірювання рівнів TREС та KREC у сухій плямі крові на карті неонатального скринінгу методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-time PCR). TREС являє собою побічний продукт рекомбінації гену Т-клітинного рецептору, а KREC – В-клітинного. Відповідно низькі рівні лімфоцитів у периферичній крові, що несуть ці молекули, вказують на Т- та/або В- клітинну лімфопенію [9,13,16].

Рівні TREС та KREC можуть бути оцінені за допомогою кількісної ПЛР з детекцією в режимі реального часу та, з огляду на пряме маркування зрілих наївних Т- та В-лімфоцитів, мають високий діагностичний потенціал. Якісний аналіз TREС активно застосовується для оцінки функції тимусу та неогенезу Т-клітин. Він був використаний для діагностики імунodefіцитів, для неонатального скринінгу ПІД у новонароджених, а також, як предиктор відновлення Т-клітинної функції після пересадки кісткового мозку. Квантифікація TREС за допомогою ПЛР в режимі реального часу та конструйовані плазміди, що несуть фрагмент TREС та необхідні для побудови калібровочної кривої, були описані Douek та співавторами ще в 1998 році. У подальшому були запропоновані інші варіанти ПЛР (моноплексні та мультиплексні з мішенню, що відображає кількість геномеквіваленту в досліджуваній ДНК), при цьому для деяких з них була проведена аналітична та клінічна валідація. Таким чином, знайдені стійкі в сухих плямах крові маркери значної частини первинних імунodefіцитних станів, кількість яких можна вимірювати за допомогою відносно простого лабораторного методу [2,3,20,21]. Наступним етапом після позитивного скринінгу має бути визначення наявності у пацієнта ПІД або виявлення у нього іншої причини лімфопенії, а також, генетичне дослідження з метою точного визначення дефекту.

Відсутність чіткого алгоритму неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів спонукає до поглибленого вивчення даної проблеми та впровадження методу TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній для діагностики ПІД у дітей.

## Очікувані результати

Після дослідження поширеності Т- і В-лімфопеній у дітей періоду новонародженості буде сформульовано їх значення у діагностиці ТКІД та тяжких порушень антитілоутворення. Результати вивчення неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній дадуть можливість оптимізувати та здійснювати ранню діагностику цих захворювань, що в свою чергу пришвидшить призначення вчасного адекватного лікування, знизить інвалідизацію та летальність серед новонароджених. Отримані результати дадуть чітке розуміння та сформулюють чіткі напрямки діагностики первинних імунodefіцитів, що допоможе лікарю покращити ранню діагностику та проведення коректного лікування. Відповідно до показів - проведення замісної терапії зумовлюватиме профілактику бактеріальних інфекцій, інших ускладнень та, що очевидно, буде економічно виправданим; трансплантація кісткового мозку у дітей, що її потребують, зберігатиме життя, знижуватиме летальність пацієнтів з ТКІД. Комплексний скринінг методом TREC та KREC дозволить виявляти більшу кількість імунodefіцитних станів в періоді новонародженості. Така рання діагностика дозволить своєчасно обирати адекватну терапію [2,3,12,17,22].

## Висновки

Рання діагностика первинних імунodefіцитів є

## Література

1. Гордукова МА, Оскорбин ИП, Мишукова ОВ, Зимин СБ, Зиновьева НВ, Давыдова Н.В., и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Медицинская иммунология. 2015;17(5):467-78.
2. Gul KA, Qverland T, Osnes L, Baumbusch LO, Pettersen RD, Lima K, et al. Neonatal Levels of T-cell Receptor Excision Circles (TREC) in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome and Later Disease Features. J Clin Immunol. 2015;35(4):408-15. doi: 10.1007/s10875-015-0153-5.
3. Дерябина СС, Тузанкина ИА, Власова ЕВ, Болков МА, Шершнёв ВН. Неонатальный скрининг на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность в России: прекрасное далеко или завтрашняя реальность? Вопросы современной педиатрии. 2017;16(1):59-66. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1696.
4. Корсунский ИА, Гордукова МА, Мунблит ДБ, Козлов ИГ, Продеус АП, Корсунский АА. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. Медицинская иммунология. 2017;19(5):505-12.
5. Raspa M, Lynch M, Squiers L, Gwaltney A, Porter K, Peay H, et al. Information and Emotional Support Needs of Families Whose Infant Was Diagnosed With SCID Through Newborn Screening. Front Immunol [Internet]. 2020[cited 2020 May 21];11:885. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00885/full> doi: 10.3389/fimmu.2020.00885.
6. Abghari P, Poowuttikul P, Secord EA. Persistent T cell lymphopenia: an algorithm for follow up care. J Allergy and Clinical Immunology. 2015[cited 2020 May 19];135(2):AB12. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)02753-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)02753-5/fulltext) doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.972.
7. Adeli MM, Buckley RH. Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: a case report. Pediatrics [Internet]. 2010[cited 2020 Jul 1];126(2):e465-9. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/126/2/e465.long> doi: 10.1542/peds.2009-3659.
8. Bhatti H, Poowuttikul P, Secord E. Newborn TREC screening identified an infant with NHEJ1 heterozygous mutation leading to the diagnosis of atypical radiosensitive SCID. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2014;113:A87.
9. Albin S, Mehta H, Cunningham-Rundles C. Infants with idiopathic T cell lymphopenia identified on New York state newborn screen: a follow up report. J Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2014[cited 2020 May 3];133(2):AB93. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)02252-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)02252-5/fulltext) doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.348.
10. Aleem S, Phillips E, Henry T, Johnson C, Ferguson P, Rumelhart S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Iowa: results of a one year pilot study. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2014;113:A22.
11. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol [Internet]. 2011[cited 2020 Jul 8];2:54. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2011.00054/full> doi: 10.3389/fimmu.2011.00054.
12. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol [Internet]. 2014[cited 2020 May 7];5:162. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00162/full> doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.
13. Amariglio N, Lev A, Simon A, Rosenthal E, Spierer Z, Efrati O, et al. Molecular assessment of thymus capabilities in the evaluation of T-cell immunodeficiency. Pediatr Res. 2010;67(2):211-6. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c6e554.

надзвичайно важливою для покращення якості життя пацієнта, оскільки затримка в діагностиці призводить до відсутності адекватної терапії та, відповідно, до реалізації у подальшому серйозних інфекцій, які заважають щоденному життю, а також, збільшують ризик розвитку різноманітних неінфекційних ускладнень. Відомо, що ці порушення негативно впливають на стан здоров'я пацієнта, якість життя його сім'ї та людей, що доглядають за ним. Окрім цього, існуючі в Світі дослідження доводять, що рання діагностика та трансплантація кісткового мозку є ефективним засобом для зниження захворюваності та летальності пацієнтів із ТКІД та лімфопеніями, тому є актуальною для використання в Україні.

Дана тематика є надзвичайно актуальною і має науково-практичну значимість та інноваційну спроможність. Основні етапи аналізу наукової роботи з наведеної проблеми будуть враховані на всіх етапах пропонованого дослідження.

## Конфлікт інтересів

Автори статті підтвердили відсутність конфлікту інтересів, про який необхідно повідомити.

## Фінансування досліджень

Дослідження фінансується за кошти Міністерства охорони здоров'я України (науковий проект «Пілотне дослідження з неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній»).

14. Andrae DA, Albin S, Mehta H, Cunningham-Rundles C. Studies on cohort of infants with Di-George syndrome detected by New York state newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2014[cited 2020 May 28];133:AB96. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)02260-4/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)02260-4/pdf).
15. Andrae DA, Cunningham-Rundles C. Case of cartilage-hair hypoplasia detected by New York State newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013;111:A96.
16. Bornstein L, Herzog R. Lymphopenia and agammaglobulinemia of unclear etiology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;113:A77.
17. Borte S, Fath A, von Döbeln U, Winiarski J, Hammarstrom L. Newborn screening for severe T and B cell lymphopenia identifies a fraction of patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Clinical Immunology*. 2014;155(1):74-8. doi: 10.1016/j.clim.2014.09.003.
18. Borte S, Wang N, Oskarsdóttir S, von Döbeln U, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiencies: beyond SCID and XLA. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1246:118-30. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06350.x.
19. Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J Pediatr*. 2016;172:127-35. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.029.
20. Greemberg C, Herzog R. A call for an early clinical consideration for ataxia-telangiectasia in infants with low TREC and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 1];137:AB216. Available from: [https://www.jacionline.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymai/AAAAI\\_2016\\_Abstracts\\_Monday\\_March\\_7.pdf](https://www.jacionline.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymai/AAAAI_2016_Abstracts_Monday_March_7.pdf)
21. Mustillo P, Hage R, Redmond M. Resolution of T cell lymphopenia in a term infant with absent TRECs on newborn screen. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 1];137:AB216. Available from: [https://www.jacionline.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymai/AAAAI\\_2016\\_Abstracts\\_Monday\\_March\\_7.pdf](https://www.jacionline.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymai/AAAAI_2016_Abstracts_Monday_March_7.pdf)
22. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, de Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, Acquesta AL, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(4):374-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.006.
23. Tam JS, Gonzaga KA, Hintermeyer MK, Verbsky JW, Casper JT, Routes JM. Complete DiGeorge syndrome detected by newborn screening for T-cell Receptor excision circles (TRECs). *Journal of Clinical Immunology* [Internet]. 2012[cited 2020 May 10];32:386-7. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/296843071\\_Complete\\_DiGeorge\\_Syndrome\\_Detected\\_by\\_Newborn\\_Screening\\_for\\_T-Cell\\_Receptor\\_Excision\\_Circles\\_TRECs](https://www.researchgate.net/publication/296843071_Complete_DiGeorge_Syndrome_Detected_by_Newborn_Screening_for_T-Cell_Receptor_Excision_Circles_TRECs)

#### НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В УКРАИНЕ: НОВЫЕ ВЫЗОВЫ

*Т.В. Гариян, О.Р. Боярчук, Н.М. Ярема,  
Л.А. Волянская, М.И. Кинаш, Л.М. Шульгай,  
И.Б. Чорномыдз*

Тернопольский национальный медицинский  
университет имени И.Я. Горбачевского  
(г. Тернополь, Украина)

#### Резюме

**Введение.** Приоритетной задачей современной педиатрии и неонатологии является усовершенствование организационных форм и методов предоставления медицинской помощи детям, снижение заболеваемости, смертности и профилактика инвалидности.

Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) – группа первичных иммунодефицитных состояний с особенно тяжёлым нарушением функции или отсутствием Т- и В-клеток, а иногда и НК-лимфоцитов. Поздняя диагностика первичных иммунодефицитов, а именно ТКИД, приводит к развитию тяжёлых инфекционных осложнений, значительно отягощает дальнейшее лечение, снижает выживаемость пациентов, нередко приводит к летальным последствиям, начиная с периода новорождённости. На сегодняшний день в мире существуют положительные результаты лечения ТКИД, при ранней диагностике эффективность терапии и выживание детей составляет более 90%. Ряд стран мира для ранней диагностики ТКИД проводят неонатальный скрининг на государственном уровне. Современный неонатальный скрининг в Украине предусмотрен для 4 нозологий, тогда как в других странах он охватывает от 8 до 60 генетических патологий.

**Целью нашего исследования** является раннее выявление и диагностика тяжёлых первичных иммунодефицитов путём неонатального скрининга, предотвращение развития тяжёлых инфекций и осложнений у данной группы больных, своевременное проведение радикального лечения, улучшение выживаемости и качества жизни детей с тяжёлыми первичными иммунодефицитами.

#### NEONATAL SCREENING IN UKRAINE: THE NEW CHALLENGES

*T.V. Hariyan, O.R. Boyarchuk, N.M. Yarema,  
L.A. Volianska, M.I. Kinash, L.M. Shulhay,  
I.B. Chornomydz*

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

#### Summary

**Introduction.** The priority of modern pediatrics and neonatology is to improve the organizational forms and methods of providing medical care to children, reducing morbidity, mortality and disability prevention.

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) is a group of primary immunodeficiency conditions with particularly severe dysfunction or absence of T and B cells, and sometimes NK lymphocytes. Late diagnosis of primary immunodeficiency, namely SCID, leads to the development of severe infectious complications, significantly complicates the further treatment and survival of patients, often leading to death from infancy. Today there are results of SCID treatment, with early diagnosis the effectiveness of therapy and survival of children is more than 90% in the world. A number of countries around the world conduct neonatal screening at the state level for early diagnosis of SCID. Modern neonatal screening in Ukraine is provided for 4 nosologies, while in other countries it covers from 8 to 60 genetic pathologies.

**The aim of our study** is the early detection and diagnosis of severe primary immunodeficiency by neonatal screening, prevention of severe infections and complications in this group of patients, timely radical treatment, improving survival and quality of life of children with severe primary immunodeficiency.

**Materials and methods.** For the first time in Ukraine, it is planned to conduct a pilot study of screening of newborns to detect severe primary immunodeficiencies, which will be based on the determination of T- and B-lymphopenia by TRECs and KRECs.

The prevalence of T- and B-lymphopenias among



**Матерали и методы исследования.** Впервые в Украине планируется проведение пилотного исследования - скрининга новонарождённых детей для выявления тяжёлых первичных иммунодефицитов, который будет основан на определении Т- и В-лимфопений методом TRECs и KRECs.

Будет исследовано распространение Т- и В-лимфопений среди новорождённых, их значение в диагностике тяжёлых комбинированных иммунодефицитов и тяжёлых нарушений антителиобразования. На основе результатов исследования будет разработан протокол выявления первичных иммунодефицитов методом TRECs и KRECs, а также дальнейшая тактика предупреждения развития инфекций, лечения и наблюдения за такими детьми. Впервые будет обосновано клиническую и экономическую целесообразность внедрения неонатального скрининга тяжёлых иммунодефицитов в Украине.

**Ожидаемые результаты.** После исследования распространённости Т- и В-лимфопений у детей периода новорожденности будет сформулировано их значение в диагностике ТКИД и тяжёлых нарушений антителиобразования.

**Выводы.** Ранняя диагностика первичных иммунодефицитов чрезвычайно важна для улучшения качества жизни пациента, поскольку задержка в диагностике приводит к отсутствию адекватной терапии и, соответственно, к развитию в дальнейшем серьёзных инфекций, которые мешают повседневной жизни, увеличивают риск различных неинфекционных осложнений. Известно, что эти нарушения негативно влияют на состояние здоровья пациента, качество жизни его семьи и людей, которые за ними ухаживают. Кроме того, существующие исследования доказывают, что ранняя диагностика и трансплантация костного мозга - эффективный путь к снижению заболеваемости и летальности пациентов с ТКИД и лимфопениями.

**Ключевые слова:** неонатальный скрининг; Т- и В-лимфопения новорождённых; диагностика ТКИД, TRECs и KRECs.

newborns, their importance in the diagnosis of severe combined immunodeficiencies and severe antibody disorders will be determined. Based on the results of the study, a protocol for the detection of primary immunodeficiencies by TRECs and KRECs and further tactics for infection prevention, treatment and surveillance of such children will be developed. For the first time, the clinical and economic feasibility of introducing neonatal screening for severe immunodeficiencies in Ukraine will be substantiated.

**Expected results.** After studying the prevalence of Т- and В-lymphopenia in infants, their importance in the diagnosis of SCID and severe antibody disorders will be formulated.

**Conclusions.** Early diagnosis of primary immunodeficiency is extremely important to improve the patient's quality of life, as delayed diagnosis leads to a lack of adequate therapy and, consequently, to further serious infections that interfere with daily life, increasing the risk of various non-infectious complications. It is known that these disorders negatively affect the health of the patient, the quality of life of his family and people caring for him. In addition, existing research in the world proves that early diagnosis and bone marrow transplantation is an effective way to reduce the incidence and mortality of patients with SCID and lymphopenia.

**Keywords:** Neonatal Screening; Т- and В-lymphopenia in Infants; diagnostics of SCID, TRECs and KRECs.

**Контактна інформація:**

**Гаріян Тетяна Вікторівна** - кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна  
**Контактна адреса:** майдан Воли, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна  
**Контактний телефон:** +380503772117  
**E-mail:** garijantv@tdmu.edu.ua  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/O-8870-2016>

**Контактная информация:**

**Гаріян Татьяна Викторовна** - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней с детской хирургией Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, г. Тернополь, Украина  
**Контактный адрес:** площадь Воли, 1, г. Тернополь, 46001, Украина  
**Контактный телефон:** +380503772117  
**E-mail:** garijantv@tdmu.edu.ua  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/O-8870-2016>

**Contact Information:**

**Tetiana Hariyan** – PhD, Associate Professor, Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine  
**Contact address:** 1 Maidan Voli, Ternopil, 46001, Ukraine  
**Contact Phone:** +380503772117  
**E-mail:** garijantv@tdmu.edu.ua  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/O-8870-2016>

© Т.В. Гаріян, О.Р. Боярчук, Н.М. Ярема, Л.А. Волянська, М.І. Кінаш, Л.М. Шульгай, І.Б. Чорномидз, 2020

© T.V. Hariyan, O.R. Boyarchuk, N.M. Yarema, L.A. Volianska, M.I. Kinash, L.M. Shulhay, I.B. Chornomydz, 2020

Надійшло до редакції 06.06.2020 р.  
Підписано до друку 15.08.2020 р.



## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS OF DISSERTATION AND RESEARCH WORKS

УДК : 616-053.31:615.212/214.24  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.3

*В.І. Похилько, Д.А. Шкурупій,  
Н.М. Адамчук, Ю.І. Чернявська,  
О.Ю. Бодулєв*

МЕТОДИ МОНІТОРИНГУ  
ТА ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО  
СИНДРОМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
В УМОВАХ ВІДДІЛЕННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ  
ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Українська медична стоматологічна академія  
(м. Полтава, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Питання больового синдрому у новонароджених набуває все більшої актуальності, особливо це стосується дітей, що перебувають у відділеннях інтенсивної терапії. Нелікований біль призводить до зниження ефективності терапії основного захворювання, погіршення результатів виходжування, формування хронічного болю та астеничного синдрому в катамнезі.

**Мета дослідження.** Провести аналіз ефективності методів терапії больового синдрому у новонароджених, які знаходяться на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії.

**Матеріали і методи дослідження.** Проведене когортне проспективне дослідження, до якого увійшли 20 доношених новонароджених з больовим синдромом після тривалого оперативного втручання з приводу вродженої кишкової непрохідності. Достовірно діти не відрізнялись між собою за статтю, вагою, не мали ентеральної недостатності та тяжкої супутньої патології. Діти були розподілені на дві групи в залежності від методу знеболення. I група (n = 10) – новонароджені, яким проводилась аналгоседація введенням морфіну внутрішньовенно крапельно. II група (n = 10) – новонароджені, яким морфін вводився ентерально в комбінації з внутрішньовенним введенням парацетамолу при проривному болі (тимчасове посилення інтенсивності болю вище попереднього рівня). З метою визначення ефективності знеболювальної терапії в умовах ВАІТ використовувався розроблений нами чек-лист моніторингу болю у дітей від 0 до 3 років включно.

**Результати дослідження.** Результати дослідження свідчать, що після призначення морфіну внутрішньовенно відразу досягався достатній рівень аналгоседації, тоді як повноцінний ефект після ентерального застосування відбувався лише на другу добу і виникала необхідність додаткового знеболення із застосуванням парацетамолу. Проте діти, що отримували таблетовану форму морфіну, мали істотно менше ускладнень з боку гемодинаміки і не потребували тривалої респіраторної підтримки. До того ж у дітей, що отримували внутрішньовенну форму морфіну, на 7-му добу післяопераційного періоду спостерігався виражений синдром відміни і новонароджені потребували знеболення парацетамолом, тоді як дітям II групи достатньо було перорального введення глюкози під час маніпуляцій. Тривалість перебування у ВАІТ значно менша у дітей II групи, що також свідчить про кращу переносимість ентеральних форм морфіну. Наш чек-лист моніторингу болю дозволяє додатково проводити ефективну діагностику болю, оцінку динаміки больового синдрому та вчасно корегувати знеболювальну терапію.

**Висновки.** Раннє виявлення больового синдрому, визначення його інтенсивності дозволяє вчасно підібрати ефективне лікування. Використання ентеральної форми морфіну у новонароджених з хірургічною патологією має кращу ефективність, зменшує відсоток несприятливих подій та є золотим стандартом лікування болю згідно світових рекомендацій. Необхідні додаткові дослідження застосування ентеральних форм морфіну у новонароджених з нехірургічною патологією.

**Ключові слова:** новонароджені; больовий синдром; морфін, аналгоседація.

### Вступ

Питання больового синдрому у новонароджених набуває все більшої актуальності - особливо це стосується дітей, що перебувають у відділеннях інтенсивної терапії [1]. Реакція на біль присутня у всіх новонароджених та проявляється складними поведінковими реакціями з формуванням гіпералгезії та алодинії. Достовірно відомо, що передчасно народжені діти набагато чутливіші до болю, ніж доношені новонароджені, і у них формується тривала гіпералгезія внаслідок дії травмуючих факторів [2]. Нелікований біль призводить до зниження ефективності лікування основного захворювання, погіршення результатів виходжування, формуван-

ня хронічного болю та астеничного синдрому у віддалені терміни часу [3].

Біль у новонароджених дітей, що знаходяться у відділенні інтенсивної терапії, виникає внаслідок дії багатьох чинників. Це може бути основне захворювання (пологова травма, менінгіт, некротизуючий ентероколіт тощо), ранній післяопераційний період, тривала ШВЛ. Больовими подразниками є абсолютно всі медичні маніпуляції – заміна стерильної пов'язки, введення медикаментів, постановка периферичного венозного доступу, проведення лабораторних та інструментальних досліджень. Також на формування болю впливають рутинні заходи по догляду (заміна

памперсу, пластирної пов'язки), шум, «холодне» яскраве світло, холодні руки медперсоналу [4, 5]. За даними клінічних досліджень новонародженим у відділенні інтенсивної терапії проводиться в середньому 11 болючих маніпуляцій за добу. Постійний біль призводить до тривалих та постійних змін у головному мозку в залежності від типу, тривалості та вираженості болю, стану центральної нервової системи та використаних методів знеболення (формування синдрому хронічного болю) [6]. Відбувається пошкодження, а надалі глибоке і тривале проростання дендритних сенсорних нервових закінчень з формуванням гіпернервації, що продовжується до підліткового віку і призводить до формування нейропатій [7]. Доведено, що перекисне окислення ліпідів при септичних станах спричиняє розвиток оксидативного стресу і може бути однією з причин демієлінізації периферичних нервових волокон [8].

Способи виявлення та оцінки болю у дорослих та дітей старшого віку базуються на основі клінічних симптомів та передбачають детальну оцінку скарг пацієнта. Для новонароджених розроблені специфічні шкали болю, за допомогою яких можна провести діагностику болю суто на основі клінічних симптомів. Однією з найкращих ми вважаємо шкалу N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale), за допомогою якої можна в повній мірі оцінити потребу в знеболенні та седатії у новонароджених різного гестаційного віку, що перебувають у ВАІТ [9]. Проте через необхідність одночасного використання декількох шкал оцінки болю досить часто незручно фіксувати результати спостереження у стандартному листі інтенсивної терапії.

Щодо ефективного знеболення, то на сьогодні для новонароджених у наявності досить незначна кількість фармакологічних та нефармакологічних методів, дозволених до застосування, на відміну від знеболення у дітей старшого віку та дорослих [10, 11]. Слід відмітити, що ефективність місцевого знеболення у новонароджених перед болючими маніпуляціями не доведена [12]. Високий рівень доказовості має застосування пероральної глюкози при короткочасних маніпуляціях [13]. Для тривалого знеболення у новонароджених золотим стандартом залишається застосування морфіну [10]. Проте регулярне використання парацетамолу може зменшити загальну кількість морфіну, необхідного протягом перших 48 годин після масивних оперативних втручань [14]. Найбільш ефективним підходом до терапії болю є комбінація лікарських препаратів. На сьогодні є багато світових клінічних досліджень, котрі доводять позитивний ефект комбінування габапентину з опіатами, що виражається у зменшенні дози опіатів для ефективного знеболення [15]. Проте в Україні на даний час, на жаль, немає досвіду широкого застосування у новонароджених ентеральних форм морфіну з габапентином, та досить часто діагностика болю є складною. Саме тому наше дослідження направлене на вирішення питання щодо зручного моніторингу болю у новонароджених, що знаходяться у ВАІТ, застосування ентеральних форм морфіну та покращення знеболювальної терапії.

**Мета дослідження.** Провести порівняльний аналіз ефективності методів терапії болювого

синдрому у новонароджених, які знаходяться на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії.

**Матеріали та методи дослідження.** Було проведене когортне проспективне дослідження, до якого увійшли 20 доношених новонароджених з болювим синдромом після тривалого оперативного втручання з приводу вродженої кишкової непрохідності. Достовірно діти не відрізнялись між собою за статтю, вагою, не мали ентеральної недостатності та тяжкої супутньої патології. Діти були поділені на дві групи в залежності від методу знеболення. I група (n = 10) – новонароджені, яким проводилась аналгоседатія введенням морфіну внутрішньовенно крапельно. II група (n = 10) – новонароджені, яким морфін вводився ентерально в комбінації з внутрішньовенним введенням ацетамінофену при проривному болю (тимчасове посилення інтенсивності болю вище попереднього рівня). В окремих випадках проводили комбіновану знеболюючу терапію. З метою визначення ефективності знеболювальної терапії в умовах ВАІТ використовувався розроблений нами чек-лист моніторингу болю у новонароджених. У карті, розрахованій на добу спостереження, позначалась планова знеболювальна терапія, бали за шкалою облич та шкалою N-PASS кожну годину, епізоди проривного болю з визначенням балів за обома шкалами та метод додаткового знеболення (рис.).

Надалі порівнювалась кількість діб застосування морфіну в I та II групах, кількість епізодів проривного болю у кожній групі, тривалість потреби в респіраторній підтримці та показники гемодинаміки в залежності від знеболення.

I група дітей отримувала морфін внутрішньовенно крапельно протягом доби з розрахунку 50-100 мкг/кг/годину. II група – таблетки морфіну з розрахунку 100 мкг/кг кожні 4 години. Застосування ентеральної форми морфіну відбувалося шляхом розведення таблетованої форми у 10% розчині глюкози. При епізодах проривного болю (10 балів за N-PASS на фоні планової аналгезії) з метою знеболення вводився внутрішньовенно парацетамол з розрахунку 10 мг/кг, але не більше 40 мг/кг/добу.

Отримані дані представлені у вигляді середнього арифметичного (95% довірчий інтервал). Рівень відмінності між групами даних оцінювали із використанням методу порівняння довірчих інтервалів. Гіпотеза про відмінність груп приймалась при відсутності перекриття довірчих інтервалів. При перекритті довірчих інтервалів використовувався U-критерій Манна-Уїтні для непараметричних даних. Гіпотеза про відсутність відмінності груп підтверджувалась при коефіцієнті  $p > 0,05$ . Статистичний аналіз виконано за допомогою програми MS Excel 16 для Windows.

Рішенням комісії з біоетики № 184 від 25.06.2020 р. матеріали наукової роботи відповідають Правилам гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародним рекомендаціям Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини

і біомедицини, Законом України, наказам МОЗ України та вимог Етичного кодексу лікаря Укра-

їни. Матеріали наукової роботи можуть бути опубліковані у відкритому друці.

**Карта моніторингу болі та призначення знеболювальної терапії ВАІТ на « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.**

ІПШ дитини: \_\_\_\_\_ Вік: \_\_\_\_\_ Вага: \_\_\_\_\_ № історії хвороби: \_\_\_\_\_

Діагноз: \_\_\_\_\_

Планова анестезія (препарат, доза, шлях введення, кратність): \_\_\_\_\_

№	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	
Суб'єктивна																									
Об'єктивна																									
Морфін																									
N-Pass (доби)																									
Шкала облич (доби)																									
Додаткове введення (час, препарат, доза, шлях введення)																									

Прізвище і підпис педіатра: \_\_\_\_\_

**Рис. Карта моніторингу болі та призначення знеболювальної терапії**

**Результати та обговорення**

У ході дослідження виявлено, що на початку першої доби післяопераційного періоду інтенсивність болювого синдрому у новонароджених в обох групах становила 6-8 балів за шкалою облич та 10 балів за N-PASS. У дітей, що отримували морфін внутрішньовенно, через 30 хвилин після знеболення середня інтенсивність болю складала  $\leq 2$  бали за шкалою облич та  $\leq 3$  бали за шкалою N-PASS. У дітей, яким було призначено ентеральну форму морфіну, через 30 хвилин після першого призначення середня інтенсивність болю складала  $\leq 4$  бали за шкалою облич та  $\leq 6$  бали за шкалою N-PASS, у зв'язку з чим з метою додаткового знеболення призначався парацетамол, після другого призначення середня інтенсивність болю складала  $\leq 2$  бали за шкалою облич та  $\leq 3$  бали за шкалою N-PASS. На початку другої доби післяопераційного періоду середня інтенсивність болю у дітей I групи становила  $\leq 2$  бали за шкалою облич та  $\leq 3$  бали за шкалою N-PASS. Тоді як у дітей II групи середня інтенсивність болю за шкалою облич складала  $\leq 4$  бали і  $\leq 6$  балів за N-PASS. На третю добу післяопераційного періоду середня інтенсивність болю в обох групах була однаковою і становила  $\leq 2$  бали за шкалою облич та  $\leq 3$  бали за шкалою N-PASS. Напади проривного болю реєструвались у дітей II групи тільки в першу добу призначення ентерального морфіну. У 4 дітей I групи спостерігалась тенденція до артеріальної гіпотензії на фоні внутрішньовенної інфузії морфіну, тоді як у дітей II групи помірна гіпотензія мала місце лише у одного новонародженого. Середня тривалість респіраторної підтримки у дітей першої групи становила на 7 добу післяопераційного періоду становила у I групі  $\leq 4$  бали за шкалою облич та  $\leq 3$  бали за шкалою N-PASS, у II групі  $\leq 2$  бали за шкалою облич та  $\leq 2$  бали за шкалою N-PASS. Се-

редня тривалість перебування новонароджених у ВАІТ становила 15 діб у дітей I групи та 9,4 доби у дітей II групи. Достовірно діти не відрізнялись між собою за статтю, вагою, не мали ентеральної недостатності та тяжкої супутньої патології.

Результати дослідження свідчать, що після призначення морфіну внутрішньовенно відразу досягався достатній рівень аналгоседації, тоді як повноцінний ефект після ентерального застосування досягався лише на другу добу і виникала необхідність додаткового знеболення парацетамолом. Проте діти, що отримували таблетовану форму морфіну, мали істотно менше ускладнень з боку гемодинаміки і не потребували тривалої респіраторної підтримки. До того у дітей, що отримували внутрішньовенну форму морфіну, на 7-му добу післяопераційного періоду спостерігався виражений синдром відміни і новонароджені потребували знеболення парацетамолом, тоді як дітям II групи достатньо було перорального введення глюкози під час маніпуляцій. Тривалість перебування у ВАІТ значно менша у дітей II групи, що також свідчить про кращу переносимість ентеральних форм морфіну. Істотним недоліком таблетованої форми морфіну є неможливість застосування при ентеральній недостатності. Тому, враховуючи дані дослідження, необхідно мати додаткові альтернативи внутрішньовенній формі морфіну, такі як назальні краплі тощо.

Алгоритм спостереження за станом новонародженого в післяопераційному періоді включає моніторинг гемодинаміки, системи дихання, видільної функції тощо, і дані відображаються у стандартних листах призначення інтенсивної терапії. Наш чек-лист моніторингу болю дозволяє додатково проводити ефективну діагностику болю, оцінку динаміки болювого синдрому та вчасно корегувати знеболювальну терапію.

Зручність чек-листа дозволяє застосовувати його рутинно у ВАІТ разом з температурним листом та листом інтенсивної терапії. Застосовані нами алгоритми моніторингу болю дозволяють більш точно корегувати знеболювальну терапію для досягнення позитивного ефекту.

### Висновки

Проведене дослідження доводить важливість ретельного моніторингу болю у новонароджених, що перебувають у ВАІТ. Раннє виявлення больового синдрому, визначення його інтенсивності дозволяє вчасно підібрати ефективне лікування. Використання таблетованої форми морфіну у новонароджених з хірургічною патологією без ентеральної недостатності має менше ускладнень та має кращу переносимість. Розроблений нами чек-лист моніторингу болю у дітей

від 0 до 3 років є одним із стандартів попередження виникнення несприятливих медичних подій та покращення якості лікування пацієнтів.

Використання мультидисциплінарних підходів надає можливість покращити виходжування та лікування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії.

### Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується розширення групи спостережень та застосування ентеральних форм морфіну як у доношених, так і у передчасно народжених дітей.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана власним коштом.

### Література

1. Berde CB, Walco GA, Krane EJ, Anand KJ, Aranda JV, Craig KD, et al. Pediatric analgesic clinical trial designs, measures, and extrapolation: report of an FDA scientific workshop. *Pediatrics*. 2012;129(2):354-64. doi: 10.1542/peds.2010-3591.
2. Anand KJ. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2007;27(Suppl 1):S4-S11. doi: 10.1038/sj.jp.7211712.
3. Adamchuk NM, Sorokina OY. Analysis of psycho-emotional state and the severity of asthenic syndrome in children with acute leukemia after the first stage of chemotherapy. *Wiadomosci lekarskie*. 2019;72(8):1460-2.
4. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, Pineda R, Newnham C, Tjoeng TH, et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol*. 2011;70(4):541-9. doi: 10.1002/ana.22545.
5. Ковалева ЕМ, Похилько ВІ, Белорус АІ, Соловьева ГА, Чернявская ЮІ, Адамчук НН. Прогнозирование возникновения тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и пути их предупреждения у преждевременно рождённых детей. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;71(8):1524-30.
6. Steinhorn R, McPherson C, Anderson PJ, Neil J, Doyle LW, Inder T. Neonatal morphine exposure in very preterm infants-cerebral development and outcomes. *J Pediatr* [Internet]. 2015[cited 2020 May4];166(5):1200-7.e4. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(15\)00132-8/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(15)00132-8/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.012.
7. Stevens B, Johnston C, Taddio A, Gibbins S, Yamada J. The premature infant pain profile: evaluation 13 years after development. *Clin J Pain*. 2010;26(9):813-30. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181ed1070.
8. Адамчук НМ, Сорокіна ОЮ. Нейропатичний біль на ранніх етапах хіміотерапії у дітей з гострими лейкозами. Ефективність знеболювання і ступінь астенизації. *Медицина невідкладних станів*. 2019;6:94-8. doi: 10.22141/2224-0586.6.101.2019.179605.
9. Hillman BA, Tabrizi MN, Gauda EB, Carson KA, Aucott SW. The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale and the bedside nurse's assessment of neonates. *J Perinatol*. 2015;35(2):128-31. doi: 10.1038/jp.2014.154.
10. Persisting pain in children package: WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses [Internet]. World Health Organization. 2012[cited 2020 May 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44540>.
11. Boukledid R, Abdou AY, Desselas E, Monégat M, de Leeuw TG, Avez-Couturier J, et al. The research gap in chronic paediatric pain: A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Pain*. 2018;22(2):261-71. doi: 10.1002/ejp.1137.
12. Foster JP, Taylor C, Spence K. Topical anaesthesia for needle-related pain in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2020 Jul 2];2(2):CD010331. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010331.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD010331.pub2.
13. Foster JP, Taylor C, Spence K. Topical anaesthesia for needle-related pain in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited Jul 8];2(2):CD010331. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010331.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD010331.pub2.
14. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 16];7(7):CD001069. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001069.pub5/full> doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub5.
15. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2020 Jul 8];10(10):CD011219. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011219.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD011219.pub3.
16. Howard RF, Wiener S, Walker SM. Neuropathic pain in children. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):84-9. doi: 10.1136/archdischild-2013-304208.
17. Banerjee M, Pal S, Bhattacharya B, Ghosh B, Mondal S, Basu J. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(4):334-8. doi: 10.4103/0253-7613.115000.



## АНАЛГОСЕДАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

*В.И. Похилько, Д.А. Шкурупий, Н.Н. Адамчук,  
Ю.И. Чернявская, А.Ю. Бодулев*

Украинская медицинская стоматологическая  
академия (г. Полтава, Украина)

### Резюме

**Введение.** Вопрос болевого синдрома у новорожденных приобретает все большую актуальность, особенно это касается детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Нелеченная боль приводит к снижению отклика на проводимую терапию основного заболевания, ухудшению результатов выхаживания, формированию хронической боли и астенического синдрома в отдаленные сроки.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ эффективности методов терапии болевого синдрома у новорожденных, находящихся на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено когортное проспективное исследование, в которое вошли 20 доношенных новорожденных с болевым синдромом после длительного оперативного вмешательства по поводу врожденной кишечной непроходимости. Достоверно дети не отличались между собой по полу, весу, не имели энтеральной недостаточности и тяжелой сопутствующей патологии. Дети были разделены на две группы в зависимости от метода обезболивания. I группа (n = 10) - новорожденные, которым проводилась аналгоседация путем введения морфина внутривенно капельно. II группа (n = 10) - новорожденные, которым морфин вводился энтерально в комбинации с внутривенным введением парацетамола при прорывной боли. С целью определения эффективности обезболивающей терапии в условиях ОАИТ использовался разработанный нами чек-лист мониторинга боли у новорожденных.

**Результаты исследования.** Результаты исследования свидетельствуют, что после назначения морфина внутривенно сразу достигался достаточный уровень аналгоседации, тогда как полноценный эффект после энтерального применения достигался лишь на вторые сутки и возникала необходимость дополнительного обезболивания парацетамолом. Однако дети, получающие таблетированную форму морфина, имели существенно меньше осложнений со стороны гемодинамики и не требовали длительной респираторной поддержки. К тому же у детей, получавших внутривенную форму морфина, на 7-е сутки послеоперационного периода наблюдался выраженный синдром отмены и новорожденные требовали обезболивания парацетамолом, тогда как детям II группы достаточно было перорального введения глюкозы во время манипуляций. Продолжительность пребывания в ОАИТ значительно меньше у детей II группы, что также свидетельствует о лучшей переносимости энтеральных форм морфина. Наш чек-лист мониторинга боли позволяет дополнительно проводить эффективную диагностику боли, оценку динамики болевого синдрома и своевременно корректировать обезболивающую терапию.

**Выводы.** Ранняя диагностика болевого синдрома необходима для своевременного назначения эффективной обезболивающей терапии. Использование таблетированного морфина у новорожденных с хирургической патологией без энтеральной недостаточности имеет меньше осложнений и имеет лучшую переносимость. Необходимы дополнительные исследования применения энтеральных форм морфина у новорожденных с нехирургической патологией.

**Ключевые слова:** новорожденные; болевой синдром; морфин; аналгоседация.

## ANALGOSEDATION OF NEWBORNS IN THE INTENSIVE CARE UNIT. HOW TO DEAL WITH PAIN SYNDROME

*V.I. Pokhylko, D.A. Shkurupii, N.N. Adamchuk,  
Yu.I. Cherniavska, O.Yu. Boduliev*

Ukrainian Medical Stomatological Academy  
(Poltava, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** The issue of pain in newborns is becoming increasingly relevant, especially for children in intensive care units. Untreated pain reduces the response to treatment of underlying disease, the deterioration of nursing results, the formation of chronic pain and asthenia in the late periods.

**Aim.** To conduct a comparative analysis of the effectiveness of pain therapy methods in newborns treated in the Anesthesiology and Intensive Care Department.

**Materials and Methods.** A cohort prospective study was conducted, which included 20 full-term infants with pain after long-term surgery for congenital intestinal obstruction. Significantly, the children did not differ in sex, weight, did not have enteric insufficiency and severe comorbidities. Children were divided into two groups depending on the method of anesthesia. Group I (n = 10) - newborns who underwent analgesia by administering morphine intravenously. Group II (n = 10) - newborns to whom morphine was administered enterally in combination with intravenous administration of paracetamol for breakthrough pain. In order to determine the effectiveness of analgesic therapy in the conditions of ICU, we used the checklist for monitoring pain in newborns that we developed.

**Results.** The results of the study show that after intravenous administration of morphine, a sufficient level of analgesia was immediately achieved, whereas the full effect after enteral administration was achieved only on the second day, and there was a need for additional analgesia with paracetamol. However, children who received a tablet in the form of morphine had significantly fewer hemodynamic complications and did not need long-term respiratory support. In addition, in children receiving the intravenous form of morphine, severe withdrawal symptoms were observed on the 7th day of the postoperative period, and newborns required analgesia with paracetamol, while oral administration of glucose during manipulations was sufficient for children of group II. The duration of stay in ICU is significantly shorter in children of group II, which also indicates a better tolerance of intestinal forms of morphine. Our pain monitoring checklist allows you to additionally conduct effective pain diagnostics, evaluate the dynamics of pain, and timely adjust pain therapy.

**Conclusions.** Early diagnosis of pain syndrome is necessary for timely prescription of effective analgesic therapy. The use of tablet morphine in newborns with surgical pathology without enteric insufficiency has fewer complications and has better tolerance. Further studies are needed on the use of enteric forms of morphine in newborns with non-surgical pathology.

**Key words:** Newborns; Pain; Morphine; Analgesia.

**Контактна інформація:**

**Похилько Валерій Іванович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією, Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Європейська, 39, м.Полтава, 36011, Україна.

**Контактний телефон:** +380067 5307770

**e-mail:** v.i.pokhylko@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-18480490>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-62842017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

**Контактная информация:**

**Похилько Валерій Іванович** – доктор медичинских наук, профессор, профессор кафедра педиатрии № 1 с пропедевтикой и неонатологией, Украинская медицинская стоматологическая академия (г. Полтава, Украина)

**Контактный адрес:** ул. Европейская, 39, г.Киев, 36011, Украина

**Контактный телефон:** +380675307770

**e-mail:** v.i.pokhylko@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-18480490>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-62842017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

**Contact Information:**

**Valeriy Pokhylko** – MD, Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 1 with Propaedeutics and Neonatology, Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava, Ukraine)

**Contact address:** European str., 39, Poltava, 36011, Ukraine

**Contact telephone:** +380675307770

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-18480490>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-62842017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

© В.І. Похилько, Д.А. Шкурупій, Н.М. Адамчук, Ю.І. Чернявська, О.Ю. Бодулев, 2020

© V.I. Pokhylko, D.A. Shkurupii, N.M. Adamchuk, Yu.I. Cherniavska, O.Yu. Boduliev, 2020

Надійшло до редакції 14.06.2020 р.  
Підписано до друку 15.08.2020 р.

УДК: 616.43-053.2-07:614.254.3  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.4

## ЗНАЧИМОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

*И.И. Редько, Е.Н. Чакмазова*

ГУ «Запорожская медицинская академия  
последипломного образования МЗ Украины»  
(г. Запорожье, Украина)

### Резюме

**Введение.** В условиях реформирования современной медицины с эндокринной патологией приходится встречаться не только детским эндокринологам, но и врачам других специальностей, в первую очередь, врачам первичного звена – педиатрам и семейным врачам. В настоящее время сохраняется тенденция к увеличению распространенности эндокринной патологии во всех возрастных группах детского населения Украины.

**Цель исследования.** Изучить частоту и структуру эндокринной патологии у детей на этапе первичного звена.

**Материалы и методы исследования.** В условиях детских амбулаторий проконсультировано и обследовано 4273 ребенка в возрасте от 0 до 18 лет с экспертной оценкой карт индивидуального развития ребенка. Детям оценивали антропометрические показатели, состояние щитовидной железы и половое развитие. Обследованы все дети на наличие эндокринной патологии и подтверждение диагноза проводили на основании Приказа МЗ Украины № 254 от 27.04.2006 г. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» и Приказа МЗ Украины № 55 от 03.02.2009 г. «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».

**Результаты исследования.** Среди общего количества проконсультированных детей эндокринная патология выявлена у 36,7 %. Диагноз впервые выявленной эндокринной патологии подтвержден у 29,9 % детей. Среди эндокринной патологии первое место занимает ожирение (39,9 %), второе – патология щитовидной железы (36,4 %), третье – нарушение роста (18,3 %), четвертое – нарушение полового развития (7,4 %). В 40 % случаев нарушение полового развития сочетается с нарушением роста. Установлено, что врачами первичного звена в 40-50 % случаев не проводится антропометрия детям вообще, не оценивается состояние полового развития в 70 % случаев, что приводит к несвоевременному направлению к детскому эндокринологу и осложняет дальнейшее лечение.

**Выводы.** Установлен высокий процент детей с впервые выявленной эндокринной патологией на этапе первичного звена и несвоевременного направления врачами детей к детскому эндокринологу, что связано с отсутствием оценки врачами первичного звена антропометрических показателей физического развития ребенка, оценки щитовидной железы и полового развития.

**Ключевые слова:** эндокринные заболевания; дети; диагностика; первичное звено.

### Введение

За последние десятилетия в Украине отмечается рост факторов риска нарушения здоровья, заболеваемости и инвалидизации у детей [2, 3]. Решением данной проблемы является организация постоянного контроля за состоянием здоровья детей, в первую очередь, врачами первичного звена. По данным литературы, отмечается тенденция к увеличению патологии эндокринной системы у детей. По данным литературы, в мире ежегодно выявляют эндокринную патологию у 79100 детей в возрасте до 15 лет. Так, в Украине распространенность заболеваний эндокринной системы у детей в возрасте 0-17 лет составляет 4,3 %, в Европе – 3,7 % [3, 4, 7, 10].

Наиболее значимыми эндокринными заболеваниями у детей являются ожирение, сахарный диабет, патология щитовидной железы, нарушение роста и полового развития [8, 9, 10]. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2018 год, свыше 41 млн. пациентов в возрасте от 0 до 5 лет имеют избыточный вес или ожирение [8, 9]. Согласно ежегодным отчетам МЗ Украины, ежегодно в Украине фиксируются 15,5 тысяч новых случаев ожирения у детей. Распро-

страненность ожирения у детей по Украине в 2019 году, по данным статистики, составила 13,4 % на 1000 детского населения [5] Именно ожирение в детском возрасте является предиктором развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, жировой болезни печени, болезней опорно-двигательного аппарата, поликистоза яичников в старшем возрасте, заболеваемость и распространенность которых, соответственно, тоже увеличивается [1, 2]. Несмотря на общую мировую тенденцию к увеличению частоты заболеваний щитовидной железы у детей, в Украине показатели заболеваемости и распространенности этой патологии не меняются, хотя и лидируют в общей структуре эндокринной патологии. Возможно, это обусловлено снижением уровня своевременной диагностики [2, 3].

Эндокринная патология в детском возрасте в большинстве случаев имеет тяжелое и хроническое течение, вызывает поражение многих органов и систем, нарушения физического, полового и психомоторного развития ребенка, вносит нежелательные для него коррективы в режим жизни и питания [1, 4, 7]. Стратегия преодоления

эндокринных заболеваний во всем мире предусматривает как введение профилактических программ, так и повышение качества оказания медицинской помощи. Ответственность за внедрение таких профилактических программ лежит, в первую очередь, на врачах первичного звена. В доступном обзоре литературы эндокринная патология у детей освещается в разрезе отдельных нозологических форм, в основном для детских эндокринологов. На современном этапе возрастает роль врача общей практики в первичной диагностике эндокринной патологии у детей в связи с недостаточной обеспеченностью детскими эндокринологами и недоступностью своевременной специализированной консультации. Так, обеспеченность детскими эндокринологами в Украине составляет 0,4 на 10000 населения [3]. Решение вопроса ранней диагностики эндокринных заболеваний у детей требует междисциплинарного подхода, так как с данной патологией придется сталкиваться не только детским эндокринологом, но и врачам других специальностей – в первую очередь, педиатрам, семейным врачам, хирургам, гинекологам, генетикам, окулистам, невропатологам.

Врач первичного звена должен уметь вовремя распознавать эндокринную патологию у детей и направлять на необходимое дообследование. На этапе первичного звена семейный врач должен не только выявлять, но и лечить неосложненные формы эндокринных заболеваний у детей.

**Целью исследования** было изучить частоту и структуру эндокринной патологии у детей на этапе первичного звена.

Новизна нашего исследования заключается в междисциплинарном подходе к раннему выявлению наиболее распространенных эндокринных заболеваний у детей на этапе первичного звена.

#### **Материалы и методы исследования**

Для реализации цели на базе кафедры педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии в условиях детских амбулаторий г. Запорожья проконсультировано и обследовано 4273 ребенка (мальчиков -2649, девочек – 1624) в возрасте от 0 до 18 лет в период с 2014 по 2018 годы включительно с экспертной оценкой карт индивидуального развития ребенка. Консультативное обследование проводилось сотрудниками курса амбулаторной педиатрии кафедры совместно с детским эндокринологом. Среди консультированных детей были больные с разной соматической патологией и практически здоровые дети. Критерием исключения из обследования был сахарный диабет I типа.

Обследование всех детей на наличие эндокринной патологии и подтверждение диагноза проводили на основании рекомендаций ВОЗ и клинических протоколов МЗ Украины по оказанию медицинской помощи детям по специальности «Детская эндокринология»: Приказа МЗ Украины № 254 от 27.04.2006 г. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» и Приказа МЗ Украины № 55 от 03.02.2009 г. «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».

При обследовании детей на наличие эндокринной патологии, в первую очередь обращали внимание на отклонения в соматическом и половом развитии. Оценивали состояние кожи: наличие сухости, повышенной пигментации, стрий, особенности распределения подкожно-жировой клетчатки, характера оволосения, а также состояние зубов, ногтей, волос. Всем детям проводили оценку физического развития с помощью антропометрии с определением массы тела, роста или длины тела, индекса массы тела, также оценивали соотношение окружности талии к окружности бедер.

Для оценки состояния щитовидной железы использовалась методика пальпации и визуальная оценка размеров щитовидной железы. При увеличении щитовидной железы регистрировался синдром «толстой шеи», который оценивали по 5-ступенчатой шкале: I степень характеризуется увеличением перешейка, заметным при глотании, II степень – увеличением перешейка и долей, III степень – визуализируется «толстая шея», IV степень – выраженное увеличение щитовидной железы с резким изменением конфигурации шей, V степень – зоб достигает огромных размеров. Классификацию размеров зоба проводили согласно рекомендациям ВОЗ: 0 степень – зоба нет, I степень – размеры зоба больше дистальной фаланги большого пальца обследуемого, зоб пальпируется, но не визуализируется, II степень – зоб пальпируется и визуализируется.

Оценку полового развития у мальчиков проводили по Таннеру: рост волос на лице, в подмышечных областях, на лобке; состояние внешних гениталий. Оценка полового развития у девочек проводилась также по Таннеру: рост волос в подмышечных областях, на лобке, развитие молочных желез, менструальная функция. Далее проводили объективное исследование всех органов и систем как при обычном осмотре.

Статья является фрагментом НИР «Клинические и иммунно-эндокринные особенности формирования и течения воспалительных заболеваний органов дыхания у детей с дисбалансом центральных и автономных механизмов нейрогенной регуляции» (№ государственной регистра-



ции 0118U004164).

В работе использованы стандартные методы описательного и сравнительного статистического анализа на основании компьютерной программы Statistica 7.0 и MS Excel XP.

В ходе выполнения работы были соблюдены основные принципы биоэтики: взято информационное согласие от родителей (матери) на участие ребенка в исследовании, соблюдены основные принципы Хельсинской декларации.

Результаты и их обсуждения. Среди общего количества проконсультированных и обследованных детей эндокринная патология выявлена у 1567 (36,7 %). Диагноз эндокринопатии, как основной, подтвержден у 940 (59,9 %) детей, как сопутствующий – у 627 (40,1 %). Впервые эндокринная патология выявлена у 470 (29,9 %) детей.

На основании полученных данных установлено, что среди эндокринной патологии первое место по частоте выявления занимает ожирение – у 626 (39,9 %) детей; второе – патология щитовидной железы – у 571 (36,4 %); третье – нарушение

роста – у 287 (18,3 %); четвертое – нарушение полового развития – у 116 (7,4 %) детей. По данным ВОЗ, показатели детского и подросткового ожирения во всем мире увеличились с менее чем 1 % в 1975 году до почти 6 % среди девочек и 8 % среди мальчиков в 2016 году. Совокупная численность ожирения выросла в глобальном масштабе более чем в 10 раз: с 11 миллионов в 1975 году до 124 миллионов в 2016 году. Второе место по распространенности среди всех эндокринопатий принадлежит патологии щитовидной железы: аутоиммунные заболевания встречаются у 0,1-1,2 % детского населения планеты. По данным различных авторов распространенность диффузного нетоксического зоба составляет от 30 до 40 %. Задержка полового развития отмечается у 0,6-2,0 % детей в европейской популяции. У 0,1 % подростков в основе задержки полового созревания лежит патология гипоталамо-гипофизарной системы. Патология роста у детей в мире напрямую зависит от социально-экономического развития страны и составляет от 0,2 до 5 %.

Таблица 1

Частота выявления эндокринной патологии у детей

Нозологические формы	Абс.	%
Ожирение	626	39,9
Патология щитовидной железы:	571	36,4
• Диффузный нетоксический зоб I-II ст.	236	15,1
• Узловой нетоксический зоб	74	4,7
• Врожденный гипотиреоз	51	3,3
• Аутоиммунный тиреоидит	210	13,4
Нарушение роста:	287	18,3
• Задержка	117	7,5
• Субнанизм	87	5,5
• Нанизм	33	2,1
• Гигантизм	50	3,2
Нарушение полового развития:	116	7,4
• Задержка полового развития	87	5,5
• Преждевременное половое развитие	29	1,8

Самый низкий уровень верификации диагноза отмечен при патологии щитовидной железы. Так, аутоиммунный тиреоидит диагностирован у всех 210 (100 %) детей впервые, преимущественно в возрасте 7-14 лет. Установлен низкий уровень верификации диагноза диффузного нетоксического зоба I-II ст. у детей в возрасте 6-12 лет, данная патология диагностирована впервые у 118 (50,0 %). Все случаи врожденного гипотиреоза диагностированы при скрининг-исследовании на этапе родильных домов. Впервые выявленных случаев врожденного гипотиреоза на этапе первичного звена не установлено. Таким образом, низкий уровень верификации патологии щитовидной железы связан с отсутствием при объективном обследовании детей пальпации щитовидной железы врачами первичного звена, а так же отсутствием целевого

осмотра шеи с выявлением синдрома «толстой шеи». Также дефект обследования отмечается среди детских эндокринологов, особенно при осмотре ребенка перед поступлением в школу.

На основании полученных данных также установлен низкий уровень верификации диагноза ожирения у детей во всех возрастных группах с высоким процентом впервые установленного диагноза – 396 (63,2 %) детей. Кроме того, нами получены данные, что у мальчиков в возрасте от 11 до 15 лет ожирение выявлялось чаще, чем у девочек (мальчики – 118 (18,8 %) и девочки – 87 (13,8 %)), а в возрасте от 6 до 11 лет ожирение встречается с одинаковой частотой как у девочек, так и у мальчиков, в возрасте от 3 до 6 лет преобладали девочки (47, мальчики – 30).

Данный факт свидетельствует об отсутствии

обязательного антропометрического обследования детей в целевых группах согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Установлено, что в картах амбулаторного наблюдения у 179 (47,8 %) детей с ожирением вообще отсутствуют данные об индексе массы тела, что свидетельствует об отсутствии оценки данного показателя врачами первичного звена при осмотре детей. Анализ показателя соотношения окружности талии к бедрам у детей с выявленным ожирением врачами первичного звена составил всего 19 % (44 пациента), что привело к несвоевременной диагностике у этих детей абдоминального синдрома, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Что, в свою очередь, повлекло за собой неадекватную и несвоевременную терапию.

Нарушение роста у детей также занимает ведущее место среди эндокринной патологии. В структуре нарушений роста преобладает задержка роста, которая была диагностирована у 237 (82,6 %) детей в возрасте 3-18 лет. Отмечено отсутствие верификации диагноза задержки роста у 117 детей, у которых диагноз был установлен впервые. У 35 (22 мальчика и 13 девочек) (40,2 %) детей с субнизмом диагноз впервые установлен в возрасте старше 11 лет, что в дальнейшем при лечении и наблюдении у детского эндокринолога уменьшило шансы данных детей достичь прогнозируемого роста. Так, у 4 мальчиков и 2 девочек, средний возраст которых составил  $14,2 \pm 0,8$  года, на момент постановки диагноза зоны роста, по данным рентгенографии кистей рук, были закрыты и, соответственно, лечение этих пациентов было нецелесообразным. Среди 33 детей с низмом, которые планомерно наблюдались у детского эндокринолога, у 2 мальчиков диагноз впервые установлен в возрасте старше 8 лет. В обоих случаях обращает на себя внимание тот факт, что сами родители обратились к врачу с жалобами на задержку роста у детей. Таким образом, большой процент впервые выявленных случаев задержки роста указывает на отсутствие антропометрических измерений у детей врачами первичного звена.

Особое значение для врача первичного звена при осмотре ребенка имеет оценка полового развития, которая должна проводиться у детей ежегодно. В нашем исследовании среди случаев нарушения полового развития преобладала его задержка у 87 (75,0 %) детей. Задержка полового развития может приводить к задержке роста. До периода полового развития ведущим фактором роста является гормон роста. С момента полового развития главная роль принадлежит половым гор-

монам, соответственно, задержка полового развития может приводить к задержке роста в подростковом периоде. В нашем исследовании выявлено отсутствие оценки полового развития у 76 (65,0%) детей в возрасте 11-12 лет врачами первичного звена, и, как следствие, несвоевременно диагностированная задержка полового развития при консультации детским эндокринологом. Следует также отметить, что у 53 детей (60,9 %) задержка полового развития носила конституциональный характер, но также было выявлено 5 детей (3 мальчика и 2 девочки), у которых был установлен диагноз первичный гипогонадизм. Возраст мальчиков с первичным гипогонадизмом на момент постановки диагноза был  $15 \pm 0,3$  лет, обращение к врачу было инициировано родителями, так как у детей к этому возрасту отсутствовали вторичные половые признаки, а у девочек средний возраст составил 15 лет 9 месяцев и к моменту обращения у девочек не было ни одной менструации.

### Выводы

1. Частота эндокринной патологии у детей с различной патологией в возрасте от 0 до 18 лет при планомерном консультировании на этапе первичного звена составила 36,7 %. Впервые установленный диагноз эндокринопатии – у 29,9 %, с преобладанием лиц мужского пола (62 %).

2. В структуре эндокринной патологии первое место занимает ожирение (39,9 %), второе – патология щитовидной железы (36,4 %), третье – нарушение роста (18,3 %), четвертое – нарушение полового развития (7,4 %). В 40 % случаев у мальчиков в возрасте 11-12 лет нарушение полового развития сочетается с нарушением роста.

3. Установлено, что врачами первичного звена в 40-50 % случаев не проводится антропометрия у детей вообще, не оценивается состояние полового развития в 70 % случаев, что приводит к несвоевременному направлению к детскому эндокринологу и затрудняет дальнейшее лечение.

### Перспектива дальнейших исследований

В дальнейшем планируется оценить эффективность скрининга лабораторного обследования для диагностики эндокринной патологии у детей и их роль для врача первичного звена.

**Конфликт интересов:** Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** Статья опубликована без какой либо финансовой поддержки.

## Література

1. Башнина ЕБ, редактор. Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 416с.
2. Зелінська НБ, Ларін ОС. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;3:76-81.
3. Зелінська НБ, Руденко НГ. Дитяча ендокринологія в Україні: статистичні показники за підсумками 2016 року та їх динаміка. Український журнал дитячої ендокринології. 2017; 2: 5-17.
4. Кузнецов ЕВ, Жукова ЛА, Пахомова ЕА, Гуламов АА. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности. Современные проблемы науки и образования[Интернет]. 2017[цитировано 2020 Июл 12];4. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26662>.
5. Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку. Наказ МОЗ України від 13.09.2013р. №802 [Интернет]. Київ: МОЗ України; 2013 [цитовано 2018 Кві 7]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1694-13.#Text>
6. Шадрин СА, Статова АВ. Эндокринные аспекты углубленной диспансеризации подростков г.Краснодара. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;7:84-8. doi: 10.25207/1608-6228-2014-7-84-88.
7. IDF Diabetes Atlas, 7th ed [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015[update 2017 Dec 13; cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>
8. Зелінська НБ. Ожиріння в дітей: визначення, лікування, профілактика. Клінічні практичні настанови Ендокринологічного Товариства Частина 3. Український журнал дитячої ендокринології. 2018;2:54-74.
9. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390(10113):2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.

## ЗНАЧИМІСТЬ СВОЄЧАСНОГО ВИЯВЛЕННЯ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ НА ЕТАПІ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ

*I.I. Redko, O.M. Chakmazova*

ДЗ «Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»  
(м. Запоріжжя, Україна)

### Резюме

**Вступ.** В умовах реформування сучасної медицини з ендокринною патологією доводиться зустрічатися не тільки дитячим ендокринологам, а й лікарям інших спеціальностей, в першу чергу, лікарям первинної ланки - педіатрам і сімейним лікарям. В даний час зберігається тенденція до збільшення поширеності ендокринної патології у всіх вікових групах дитячого населення України.

**Мета дослідження.** Оцінити частоту та структуру ендокринної патології у дітей на етапі первинної ланки.

**Матеріали та методи дослідження.** В умовах дитячих амбулаторій проконсультовано та обстежено 4273 дитини у віці від 0 до 18 років з експертною оцінкою карт індивідуального розвитку дитини. Дітям оцінювали антропометричні показники, стан щитовидної залози і статевий розвиток. Обстеження всіх дітей на наявність ендокринної патології та підтвердження діагнозу проводили на підставі Наказу МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» і Наказу МОЗ України № 55 від 03.02.2009 р. «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».

**Результати дослідження.** Серед загальної кількості проконсультованих дітей ендокринну патологію виявлено у 36,7 %. Діагноз вперше виявленої ендокринної патології підтверджено у 29, 9 % дітей. Серед ендокринної патології перше місце займає ожиріння (39,9 %), друге – патологія щитовидної залози (36,4 %), третє – порушення росту (18,3 %), четверте - порушення статевого розвитку (7,4 %). У 40 % випадків порушення статевого розвитку поєднується з порушенням росту. Встановлено, що лікарями первинної ланки в 40-50 % випадків не проводиться антропометрія дітям взагалі, не оцінюється стан статевого розвитку в 70 % випадків, що призводить до несвоєчасного направлення до дитячого ендокринолога і ускладнює подальше лікування.

**Висновки.** Встановлено високий відсоток дітей з вперше виявленою ендокринною патологією на етапі первинної ланки і несвоєчасного направлення лікарями дітей до дитячого ендокринолога, що пов'язано з відсутністю оцінки лікарями первинної ланки антропометричних показників фізичного розвитку дитини, оцінки щитовидної залози і статевого розвитку.

**Ключові слова:** ендокринні захворювання; діти; діагностика; первинна ланка.

## SIGNIFICANCE OF EARLY DETECTION OF ENDOCRINE DISEASES IN CHILDREN AT THE PRIMARY LEVEL

*I.I. Redko, E.N. Chakmazova*

Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate  
Education  
(Zaporozhye, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** In the context of the reform of modern medicine, endocrine pathology is encountered not only by pediatric endocrinologists, but also by doctors of other specialties, primarily primary care doctors - pediatricians and family doctors. Currently, there is a tendency to increase the prevalence of endocrine pathologies in all age groups of the child population of Ukraine.

**Aim.** To assess the frequency of detection of the most common endocrine diseases in children by primary care doctors and timely referral to a pediatric endocrinologist.

**Materials and methods.** In the conditions of children's dispensaries, 4273 children aged from 0 to 18 years were consulted and examined. Children had their anthropometric indicators, the state of the thyroid gland and sex development examined. Examination of all children for the presence of endocrine pathologies and confirmation of the diagnosis was carried out on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 254 of 04/27/2006 "On approval of the medical care protocols for children under "Child endocrinology" category.

**Results.** Among the total number of children consulted, endocrine pathology was manifested in 36.7 % of cases. The diagnosis of first identified endocrine pathology was confirmed in 29.9 % of children. Obesity (39.9 %) takes first place among endocrine pathologies, while thyroid pathology (36.4 %), growth failure (18.3 %), and disorders of sex development (7.4 %) - second, third, and fourth place respectively. In 40% of cases disorders of sex development are combined with growth failure. It has been established that primary care doctors in 40-50 % of cases do not perform anthropometry for children at all, the state of sex development is not evaluated in 70% of cases, which leads to untimely referral to a pediatric endocrinologist and complicates further treatment.

**Conclusions.** There is a high percentage of children with first diagnosed endocrine pathology at the stage of primary care and their late referral by doctors to a pediatric endocrinologist, which is due to the lack of primary care physicians' assessment of anthropometric indicators of the child's physical development, thyroid gland, and sex development.

**Key words:** Endocrine diseases; Children; Diagnosis; Primary Care.

**Контактна інформація:**

**Редько Ірина Іванівна** – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна.

**Контактна адреса:** вул. Шкільна, буд. 25, кв. 379, м. Запоріжжя, 69003, Україна.

**Контактний телефон:** +380505614125

**e-mail:** redkoirina61@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

**Контактная информация:**

**Редько Ирина Ивановна** – д.мед.н., профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина.

**Контактный адрес:** ул. Школьная, д. 25 кв. 379, г. Запорожье, 69003, Украина.

**Контактный телефон:** +380505614125

**e-mail:** redkoirina61@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

**Contact Information:**

**Iryna Redko** – MD, Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology with the course of outpatient pediatrics State Institute "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine" (Zaporozhye, Ukraine)

**Contact address:** 25 Shkolnay str., ap. 379, Zaporozhye, 69003, Ukraine.

**Contact phone:** +380505614125

**e-mail:** redkoirina61@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

© І.І.Редько, О.М. Чакмазова, 2020

© I.I. Redko, E.N. Chakmazova, 2020

Надійшло до редакції 11.07.2020 р.  
Підписано до друку 20.08.2020 р.



удк: 616.35-007.271-053.31-07-089  
doi: 10.24061/2413-4260.x.3.37.2020.5

О.М. Горбатюк<sup>1</sup>, І.О. Македонський<sup>2</sup>

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна)<sup>1</sup>  
КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини імені проф. М.Ф. Руднева» (м. Дніпро, Україна)<sup>2</sup>

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З АНОРЕКТАЛЬНИМИ АТРЕЗІЯМИ (ДАНІ ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНИЙ ДОСВІД)

**Резюме.** Стаття присвячена проблемі аноректальних атрезій у новонароджених, які широко розповсюджені і займають одне з перших місць серед причин інвалідності у дітей. Спираючись на результати літературних джерел і власного досвіду, представлені сучасні підходи до діагностики та лікування вроджених аномалій ануса і прямої кишки у новонароджених. В статті представлені епідеміологічні дані щодо частоти аноректальних атрезій, сучасні погляди на діагностику і лікування основного захворювання та післяопераційних ускладнень. Обґрунтована необхідність удосконалення і широкого впровадження пренатальної діагностики. Наголошено на необхідності впровадження комплексу сучасних діагностичних і лікувальних стратегій та технічно удосконалених хірургічних методик корекції вади. Узагальнення власного досвіду щодо сучасних підходів до діагностики та лікування аноректальних атрезій у новонароджених матиме велике теоретичне і практичне значення для лікарів - хірургів дитячих, які займаються питаннями раннього виявлення вроджених вад розвитку та їх лікування, та сприятиме скоординованим зусиллям суміжних спеціалістів щодо підвищення ефективності пренатальної діагностики і зниження летальності.

**Ключові слова:** аноректальні атрезії; новонароджені; діагностична і лікувальна тактика; ускладнення.

### Вступ

Атрезія ануса і прямої кишки (АРА) у новонароджених добре відома ще зі стародавніх часів [1, 2]. Протягом багатьох століть лікарі і народні цілителі з медицини створювали у дітей з атрезією ануса отвір на промежині. Вперше у 1835 році Amussat [2] підшив стінку прямої кишки до шкірної рани, тому саме ця операція може вважатися першою анопластиком. З того часу протягом багатьох десятиріч були запропоновані нові хірургічні втручання, виділені варіанти і клінічні форми аноректальних аномалій, розроблені діагностичні методики, проаналізовані результати [3-7]. Але ще і сьогодні всі спірні погляди, пов'язані з даною патологією у новонароджених, не вичерпані. Не дивлячись на таке тривале вивчення проблеми, залишається велика кількість суперечностей між хірургами в питаннях обстеження пацієнтів, оптимальних термінів і видів корекції АРА, тактики післяопераційного лікування і реабілітації.

Актуальність проблеми АРА у новонароджених і немовлят обумовлена поширеністю патології, наявністю тяжких комбінацій АРА з вродженими вадами розвитку (ВВР) інших органів і систем, діагностичними та лікувальними прорахунками, що допускаються при курації цих пацієнтів, достатньою кількістю віддалених післяопераційних ускладнень. Не дивлячись на прогрес в лікуванні пацієнтів з АРА, віддалені функціональні результати хірургічного лікування у дітей залишаються в багатьох випадках незадовільними [8-10]. Частими ускладненнями хірургічних втручань при АРА залишаються каломазання, анальне нетримання, персистуючий закріп, які нерідко потребують повторних хірургічних втручань [11-13]. Тому актуальним залишається пошук оптимальних діагностичних заходів і хірургічних способів корекції АРА у новонароджених.

**Мета роботи** – узагальнити дані літературних джерел та власний досвід в питаннях лікування новонароджених і немовлят з АРА з метою покращення результатів лікування на основі дотримання єдиної стратегії в діагностичній і лікувальній тактиці при цій патології у новонароджених.

Епідеміологія. Аноректальні вади розвитку (АРВ) включають широкий спектр вроджених аномалій, що охоплюють анус, пряму кишку, уrogenітальний тракт [14]. Найчастіше зустрічається атрезія анального отвору і прямої кишки. За даними різних авторів частота зустрічаємості складає від 1:2000 до 1:9000 випадків [12-15]. В структурі вроджених вад розвитку у новонароджених АРВ займають 5 місце [7]. Співвідношення різних форм АРВ приблизно виглядає наступним чином – високі форми складають 20-55 %, проміжні – 0-54 %, низькі – 18-62 % за даними різних авторів [16]. Атрезія ануса входить у 24 генетичні синдроми. Частота зустрічальності сполучених вад при АРА складає більше 50 % [17, 18]. З них 69,5 % - у дітей з високими і 30,5 % - з низькими формами АРВ. У хлопчиків частота низьких форм АРВ складає біля 48 %, у дівчат - 13-35 %. Найчастіше зустрічається атрезія ануса з ректо-промежиною фістулою.

Ми маємо досвід лікування і спостереження за 52 новонародженими та немовлятами, які знаходились на лікуванні в Дніпропетровському спеціалізованому медичному центрі матері та дитини та клініці дитячої хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика в період 2015 - 2019 років. Серед досліджуваної групи дітей переважали хлопчики – 29 (55,77 %) відносно дівчат – 23 (44,23 %). Норичеві форми АРА були у 41 (78,85 %) дитини, безноричеві – у 11 (21,15 %) пацієнтів. 23 пацієнта (44,23 %) мали сполучені вроджені аномалії: атрезію стравоходу – 2, вроджений гідронефроз – 4,

вроджені вади серця – 4, крижово-куприкову агенезію і фіксований спинний мозок – 5, синдром Дауна – 2, VACTERL – 3, синдром Курраріно – 3. Проміжні і високі форми АРА було діагностовано у 36 (69,23 %) пацієнтів, низькі – у 16 (30,77%).

Фізикальні методи обстеження. АРА виявляється при візуальному огляді промежини [19, 20]. При огляді констатується відсутність або наявність анального отвору в типовому місці, вид і характер отвору на промежині. При низьких формах аномалій в проекції ануса виявляється гіпертрофований шкірний валік або поглиблення, навколо якого розташовані радіальні складки. В деяких випадках шкіра в проекції анального отвору витончена і представляє собою тонку мембрану, крізь яку просвічує меконій. При відсутності анального отвору в анальній ямці має бути проведений ретельний огляд промежини для пошуку ектопічного отвору прямої кишки. Він може знаходитись на промежині, у кореня мошонки, на статевому члені. Отвір може бути не один [21]. Діагностичну цінність може мати зондування підозрілих місць на промежині за допомогою металевого зонду, оскільки норицевий отвір може бути дуже маленьким і візуально не визначатися, а при бужуванні буде порушена слизова пробка і отриманий меконій. Відсутність анального отвору і зовнішніх нориць, наявність непрямих ознак низької форми АРВ ще не є достовірним чинником, тому проводиться огляд сечовипускного отвору, макроскопічно оцінюється сеча [14]. Наступним етапом проводиться катетеризація сечового міхура. При наявності нориць у сечову систему при катетеризації можливо отримати меконій з сечею.

Інструментальні методи діагностики.

Для постановки діагнозу антенатально немає специфічних ультразвукових критеріїв. Нормальний анус при сонографії візуалізується як невелике гіпоехогенне кільце з центрально розташованою ехогенною смугою, що знаходиться в ділянці промежини. Відсутність такого утвору розцінюється як неперфорований анус, проте частота виявлення даної вади за цією ознакою мінімальна. Непрямою ознакою може бути маловоддя. Також про імовірність атрезії ануса, як складової VACTERL-асоціації, вимушують задуматись виявлені вади сечової системи, хребта і серця, які краще візуалізуються при антенатальних ультразвукових дослідженнях [8, 22, 23]. За даними Микієва К.М. та співав., Борисевича М.А. та співав. антенатально діагностується 10-20 % аноректальних аномалій, переважно з 28 тижня вагітності. На УЗД АРА виглядає як округле ехогенне утворення з чіткими контурами і потовщеною стінкою, що розташоване у дистальному відділі черевної порожнини. Кишечник зазвичай заповнений дрібнодисперсним рухомим вмістом [19, 23]. А. Пеня (2015) наголошує на тому, що при АРА можуть візуалізуватися розширені петлі товстої кишки та кальцифікати у нирках плода, так званій «кальцієвий нефрит», що супроводжується ущільненням меконію [13].

Власний спосіб пренатальної діагностики АРА шляхом УЗД, що проводять у другому триместрі вагітності, захищений патентом України № 76388 від 17.07.2006 р. Під час УЗД роблять фото зобра-

ження таза плода в прямій і боковій проекціях, на них проводять 3 паралельні лінії – через верхні точки крил клубових кісток (лінія А), через нижню і задню ості клубових кісток (лінія В), через нижній край куприка або у випадках його відсутності – через нижній край крижів (лінія С). Вимірюється відстань між ними та розраховується сакральне співвідношення за формулою ВС/АВ. У випадках АРА показник сакрального співвідношення зменшується. Далі вимірюються найбільші поперечні (АА1) та подовжні (ВВ1) розміри крижів і розраховується сакральний коефіцієнт за формулою АА1/ВВ1. Сакральний коефіцієнт при АРА підвищується [24].

Інвертограма, що була запропонована Вангенстином і Райсом у 1930 році, - класичний метод визначення відстані від сліпого кінця прямої кишки до шкіри. Дане дослідження повинно проводитись не раніше 18-24 годин від народження, оскільки раніше повітря не встигає досягнути дистальних відділів кишечника у достатній кількості, що може призвести до помилкового діагнозу. Деякі автори рекомендують проводити компресію передньої черевної стінки під час дослідження для кращого розправлення купола атрезованої кишки, що також впливає на діагностику висоти атрезії. Модифікація Narasimhao (1983) передбачає положення дитини лежачи на животі зі зігнутими стегнами, що припідняти на 450. Маркер розташовується на місці. Атрезію вважають низькою, якщо сліпий кінець кишки знаходиться на глибині до 2 см від шкіри промежини, а середньою і високою, коли сліпий кінець розташований глибше 2 см [8].

Ми досить широко при діагностиці АРА у дітей з норицями та колостомами застосовуємо такі рентгенологічні методи дослідження, як фістулографія, колостографія, урографія та уретроцистографія при підозрі на ректо-уретральну норицю.

При УЗД малого тазу здійснюється сканування промежини в сагітальній і фронтальній площині, вимірюється відстань між «сліпим» кінцем атрезованої кишки і шкірою промежини, здійснюється УЗ-сканування надлобкової ділянки. Перше УЗД здійснюється, як і рентгенологічне дослідження, в кінці першої доби життя дитини. Діагностується також і наявність нориць [8].

Електроміографія забезпечує реєстрацію електричної активності, що виникає у м'язових волокнах як при скороченні, так і у спокої. Електроміографія дає інформацію про функціональний стан м'язів тазового дна, особливо анального сфінктера [8].

В діагностичному пошуку супутньої аномалії при АРА та з метою верифікації виду АРА високоінформативним методом діагностики є МРТ таза і хребта. МРТ дозволяє отримати відповідь не тільки на такі питання, як рівень і тип АРА, ступінь розвитку м'язового леваторного комплексу, але і на наявність сполучених вад розвитку хребта і спинного мозку, урологічних органів тощо [8, 14, 25]. Так, серед наших пацієнтів за допомогою МРТ у 3 новонароджених з АРА та аномалією розвитку крижа і куприка та у 2 пацієнтів з вродженим гідронефрозом був виявлений фіксований спинний мозок.

Морфологічне та імуногістологічне дослідження іннервації дистального відділу прямої

кишки дозволяє оцінити функціональну придатність чи непридатність кишки. Так, за нашими спостереженнями у 8 випадках морфологічного дослідження клінічного матеріалу із 37 був виявлений агангліоз дистального відділу прямої кишки, що склало 21,62 %, у 10 (27,03 %) випадках – гіпогангліоз, у 3 (8,11 %) – дисгангліоз.

Хірургічне лікування. Основними завданнями оперативного лікування дітей з АРА є створення задньо-прохідного отвору та забезпечення нормальної функції неоануса і товстої кишки. В ургентному порядку показаним є проведення оперативного втручання при безнорицевої формі атрезії ануса, наявності нориці з урогенітальним трактом, вузької довгої нориці з промежиною. Протипоказами до одомоментної радикальної операції вважається недоношеність II-III ст., тяжкий стан, пізні поступлення, наявність супутніх вад розвитку [9, 10, 23].

Серед досліджуваної групи дітей ургентні хірургічні втручання були виконані у 42 (80,77 %) новонароджених. Серед них: колостомій – 38, радикальних анопластик у дітей з промежинними норицями і анальними мембранами – 4 операції. 10 (19,23 %) дітям проводилось поетапне бужування промежинних та вагінальних нориць. Метою колостомій були:

- декомпресія кишечника,
- усунення закиду кишкового вмісту у сечовидільну систему,
- підготовка кишки до радикальної операції.

Багато хто з авторів першим етапом хірургічного лікування АРВ здійснюють накладання превентивної колостоми. Методом вибору є роздільне виведення кінцевих стом, який дозволяє здійснити санацію відвідного відділу кишки перед радикальним втручанням, що значно знижує ризик септичних ускладнень в післяопераційному періоді [22].

Ми виконали роздільне виведення кінцевих стом в ділянці нисхідної кишки (n=38), що забезпечує надійну декомпресію кишечника, безпечність проведення в подальшому основної операції та можливість здійснити іригографію через дистальну стому з метою точного визначення топографічної анатомії вади.

Спектр планових корегуючих операцій при АРА широкий. Оперативні втручання умовно діляться на промежинну аноректопластику, що включає передню сагітальну і задню сагітальну аноректопластику, і комбіновану аноректопластику, в яку включені брюшно-промежинна, крижово-брюшно-промежинна аноректопластика і відеоасистоване низведення товстої кишки.

Нами було здійснено 48 планових корегуючих операцій: брюшно-промежинне низведення кишки (n=15; 31,25 %), задня сагітальна аноректопластика (n=23; 47,92 %), передня сагітальна аноректопластика (n=6; 12,5 %), лапароскопічно-асистоване низведення (n=4; 8,33 %) тощо.

Оперативні втручання при низьких формах АРА були запропоновані різними авторами у різні періоди часу і до сьогодні не втратили своєї актуальності і здійснюються в різних дитячих хірургічних клініках. Так, класична операція Диффенбаха (1826) у модифікації Льюншкіна А.І.

підлягали критиці за високий рівень ускладнень, проте в останній час з-за покращення антибактеріальної терапії знов стали застосовуватись на практиці. Операція Саломона-Льюншкіна при ректо-промежинній фістулі активно використовується багатьма лікарями. При наявності отвору норицевого ходу на промежині здійснюється розсічення нориці, висікання слизової оболонки норицевого ходу і зшивання тканин рани, а також формування анального отвору [11, 26]. При мембранозній формі атрезії ануса застосовується промежинна проктопластика, мембрана висікається або розсікається хрестоподібно, після чого проводиться бужування сформованого отвору [22].

При передній сагітальній аноректопластиці, запропонованій у 1978 році Mollard, розріз проводився на 1 см до переду і збоку від передбаченого анусу, проводилось розділення і виділення пуборектальної петлі, після чого переходили на лапаротомний доступ і проводили ендоректальну мобілізацію кишки, спускали її до переду і зовні від леваторів, завершували формування анусу. В оригіналі операція часто призводила до ускладнень, таким як випадіння слизової оболонки прямої кишки і каломазання. Тому з появою задньої сагітальної аноректопластики у 1980 році ця операція на деякий час вийшла із практики. Проте через деякий час з'явилися її модифікації. Остання запропонована Okada et al. Останній час з'явилися роботи, в яких вказано, що ця операція з успіхом застосовується при корекції низьких вад, в основному при ректо-вестибулярній і промежинній норицях. Операція дає добрий результат, проте зустрічаються запалення післяопераційних швів, випадіння слизової прямої кишки, каломазання або нетримання калу [27]. Вважається, що частота зустрічальності нетримання залежить від віку дитини, поганий прогноз у дітей оперованих старше 3-х років.

У теперішній час загальнопризною є методика А. Рена – задня сагітальна аноректопластика, що запропонована у 1982 році. У хлопчиків з промежиною норицею, анальним стенозом, анальною мембраною та у дівчаток зі шкіряною фістулою ця операція проводиться без накладання захисної стоми [7]. Перевагами цієї методики є візуалізація м'язового комплексу з можливістю збереження його функції. Проте противники цього методу наголошують на наступних недоліках: пересікання всього утримуючого апарату, подовження мобілізованої кишки, зведення прямої кишки на конус.

Застосування ранніх оперативних втручань дозволяє уникнути вторинних патологічних змін, таких як мегаколон, ураження печінки, анемія, дисбактеріоз кишечника, та забезпечує кращі умови для низведеної кишки. Рання радикальна корекція забезпечує активне відновлення нервових зв'язків, формування чутливості, відновлення функції і тим самим ранню соціальну адаптацію дитини [11, 14, 22, 25].

Основними лікувальними заходами після операційного періоду у дітей з АРА є: вимушене положення дитини у ліжку з піднятими і розведеними ніжками, догляд за операційною раною, антибіотикотерапія, ретельний догляд за сечовим катетером, психологічна робота з батьками.



Особливістю ведення післяопераційного періоду у даного контингенту дітей є обов'язкове бужування низведеної кишки з дотриманням загальноприйнятих правил і схем бужування.

Ускладнення. Усі пацієнти з післяопераційними ускладненнями АРА можуть бути умовно розділені на 4 групи:

1. Пацієнти з нетриманням калу.
2. Випадіння прямої кишки.
3. Закрепи.
4. Нетримання сечі.

Серед наших пацієнтів віддалені післяопераційні ускладнення мали місце у 21 (40,38 %) пацієнта, серед яких нетримання калу – у 14, випадіння прямої кишки – у 2, закрепи – у 4, нетримання сечі – у 1 хлопчика з агенезією крижа і куприка.

Діагностика ускладнень. Для оцінки функціонального стану у післяопераційному віддаленому періоді доцільним є ведення щоденника дефекації і застосування методик оцінки анального рефлексу (роздратування шкіри в ділянці ануса, що має викликати скорочення анального сфінктера і втягнення заднього проходу, аноскопія, пальцеве ректальне дослідження, що дозволяє судити про стан сфінктерного апарату, наявність анальних стриктур тощо). При виявленні розладів дефекації показаною є комплексна діагностика можливих ускладнень.

1. Дефекографія (модифікація барієвої клізми) – для оцінки довжини анального каналу, анального кута, положення аноректального переходу. Так, при патології анальний канал може укорочуватися чи подовжуватись, або залишатися відкритим, аноректальний кут може бути гострим чи тупим. Застосування даної методики обмежується віком пацієнта, оскільки для адекватної оцінки функціональних показників необхідно заповнення товстої кишки до позивів до дефекації, що дуже утруднено у дітей до 10 років.

2. Тригографія обґрунтована у пацієнтів з закрепями. При цьому можливо оцінити стан товстої кишки, наявність стенозів, стриктур чи заднього клапана в анальному каналі. Здійснення відстрочених знімків дозволяє оцінити моторну функцію кишки.

3. Пряма і бокова рентгенографія тазу. Оцінюється структура крижа, його довжина і співставляється з кістками таза. Дефект крижа завжди пов'язують з наявністю пресакральних мас (дермоїдами, тератомами, переднім менінгоцелем).

4. УЗД спинного мозку. Можливо виявити таку аномалію як фіксований спинний мозок. Фіксація спинного мозку викликає механічне натягнення мозкової речовини, дисгемічні розлади, що підсилює неврологічний дефіцит. Також можуть бути сириномієлія, мієломенінгоцеле, що не виявляються при рентгенографії.

5. Комп'ютерна томографія з контрастуванням і ядра МРТ використовується для оцінки попе-

реково-крижових хребців і спинальної хорди, для візуалізації м'яза, що піднімає задній прохід, і м'язового комплексу.

Реабілітація. У більшості пацієнтів з АРА мають місце функціональні проблеми, що зберігаються і у віддаленому періоді. Лікування порушень дефекації необхідно проводити до того, як дитина досягне шкільного віку, щоб запобігти психологічній травмі і інтегрувати дитину у соціальне середовище [28, 29]. Здатність дитини до контролю дефекації і сечопускання має бути досягнута до 3-річного віку. Якщо оцінка цієї функції задовільна чи погана, то пацієнт має отримувати реабілітаційне лікування – фізіотерапевтичні методи (діадинамічні токи, трансакральна стимуляція), сеанси біологічного зворотного зв'язку, дієтотерапію, фармакологічну підтримку, клізми. Якщо причиною ускладнень є стани, що підлягають корекції, то після проведення корегуючої операції пацієнт має бути під диспансерним наглядом мінімум до 10 років.

### Висновки

1. Дані літературних джерел і власний досвід дозволяють стверджувати про наявність проблем в діагностиці і лікуванні новонароджених з АРА.

2. Хірургічне лікування АРА у новонароджених до теперішнього часу залишається однією з найскладніших проблем дитячої хірургії, багато питань якої залишаються суперечливими до теперішнього часу.

3. За нашими даними віддалені післяопераційні ускладнення у вигляді функціональних розладів спостерігались у 40,38 % дітей з АРА, що відповідає даним літератури.

4. Планомірне виконання індивідуальних програм реабілітації дозволяє у більшості дітей досягти добрих функціональних результатів до 3-річного віку з високим ступенем соціальної адаптації в подальшому.

### Перспективи подальших досліджень

Перед дитячими хірургами постає нагальна потреба у проведенні подальших досліджень в питаннях розробки оптимального діагностичного алгоритму, що міг би визначити адекватну хірургічну тактику у дітей з АРА та алгоритм післяопераційного обстеження і ведення цих пацієнтів. Необхідно розробити реабілітаційну програму для досягнення кращих функціональних результатів хірургічного втручання.

Принципи біоетики дотримані. Стаття написана з урахуванням існуючих етичних норм і стандартів по проведенню клінічних досліджень.

### Конфлікт інтересів відсутній.

**Джерело фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

### Література

1. Roux de Brignoles JN. De l'imperforation de l'anus chez les nouveaux-nés-Report et discussion sur l'operation a tenter dans ces cas. Gazette Medice de Paris. 1834;2:411-2.
2. Amussat JZ. Gustiure d'une operation d'anus artifiqual pratique avec success par un nouveau procede. Gaz Med Paris. 1835;3:735-58.
3. Stephens FD. Imperforate rectum; a new surgical technique. Med J Aust. 1953;1(6):202-3.
4. Rehbein F. Imperforate anus: experiences with abdomino-perineal and abdomino-sacro-perineal pull-through procedures. J Ped Surg. 1967;2:99-105. doi: 10.1016/S0022-3468(67)80291-4.



5. Soave F. Surgery of rectal anomalies with preservation of the relationship between the colonic muscular sleeve and the puborectalis muscle. *J Ped Surg.* 1969;4(6):705-12. doi: 10.1016/0022-3468(69)90500-4.
6. Louw JH, Cywes S, Cremim BJ. The management of anorectal agenesis. *S Afr J Surg.* 1971;9(1):21-30.
7. Pena A, Devries PA. Posterior sagittal anorectoplasty: important technical considerations and new applications. *J Ped Surg.* 1982;17(6):796-811. doi: 10.1016/S0022-3468(82)80448-X.
8. Новожилов ВА. Концепция диагностики и хирургического лечения сочетанных аноректальных аномалий у детей раннего возраста [диссертация]. Иркутск; 2001. 296с.
9. Levitt MA, Pena A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2007[cited 2020 May 12];2:33. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-33>.
10. Щапов НФ. Диагностика и лечение низких форм аноректальных пороков у новорожденных. *Детская хирургия.* 2014;2:34-8.
11. Каримов УШ, Лёнюшкин АИ. Послеоперационные нарушения функции кишечника и возможности их коррекции у детей при аноректальных аномалиях. *Вопросы современной педиатрии.* 2007;6(2):48-50.
12. Койнов ЮЮ, Грамзин АВ, Кривошеев НВ, Цыганок ВН, Павлушин ПМ, Чикинев ЮВ. Повторные операции у детей с аноректальными мальформациями. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020;40(1):67-72. doi: 10.15372/SSMJ20200109.
13. Pena A, Bischoff A. *Surgical treatment of colorectal problems in children.* Springer International Publishing, 2015. 497p.
14. Hoekstra WJ, Scholmijer RJ, Molenaar JC, Schreeve RH, Schroeder FH. Urogenital tract abnormalities associated with congenital anorectal anomalies. *J Urol.* 1983;130(5):962-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)51597-9.
15. Cuschieri A. Descriptive epidemiology of isolated anal anomalies: a survey of 4.6 million births in Europe. *Am J Med Genet.* 2001;103(3):207-15. doi: 10.1002/ajmg.1532.abs.
16. Holschneider AM, Hutson JM, editors. *Anorectal malformations in children. Embryology, diagnosis, surgical treatment, follow-up* [Internet]. Berlin: Springer, 2006[cited 2020 May 27]. 480p. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783540317500>.
17. Cho S, Moore SP, Fangman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(5):587-91. doi: 10.1001/archpedi.155.5.587.
18. Ratan SK, Rattan KN, Pandey RM, Mittal A, Magu S, Sodhi PK. Associated congenital anomalies in patients with anorectal malformations – a need for developing a uniform practical approach. *J Ped Surg.* 2004;39(11):1706-11. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.07.019.
19. Мыкыев КМ, Ибраимов ША, Замирбеков КЗ, Наманов АА, составители. *Пороки развития и заболевания аноректальной зоны у детей. Метод. рекомендации для студ. педиатрического и лечебного факультетов.* Бишкек, 2018. 54 с.
20. Kim HL, Gow KW, Penner JG, Blair GK, Murphy JJ, Webber EM. Presentation of low anorectal malformations beyond the neonatal period. *Pediatrics*[Internet]. 2000[cited 2020 Jul 12];105(5):68-9. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/105/5/e68.long> doi: 10.1542/peds.105.5.e68.
21. Wood RJ. Cloacal malformations. *Medscape reference* [Internet]. 2018[update 2020 Jul 25; cited 2020 Jul 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/933717-overview>.
22. Гераськина АВ, Дронова АФ, Смирнова АН, редакторы. *Детская колопроктология: руководство для врачей.* Москва: Контент, 2012. 664с.
23. Борисевич МА, Кумейко ИД, Изенов АМ, Киреев ДЕ, Альшев МА, Жунис МБ, и др. Врожденные атрезии желудочно-кишечного тракта у новорожденных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019;6:78-84.
24. Македонський ІО, винахідник; Македонський ІО, патентовласник. *Спосіб діагностики аноректальних вад розвитку.* Патент України №76388. 2006 Лип 17.
25. Tsuda T, Iwai N, Kimura O, Kubota Y, Ono S, Sasaki Y. Bowel function after surgery for anorectal malformations in patients with tethered spinal cord. *Pediatr Surg Int.* 2007;23(12):1171-4. doi: 10.1007/s00383-007-2025-4.
26. Поварнин ОЯ. Хирургическое лечение аноректальных аномалий у девочек [диссертация]. Москва; 2002. 117с.
27. Sigalet DL, Laberge JM, Adolph VR, Guttman FM. The anterior sagittal approach for high imperforated anus: a simplification of the Mollard approach. *J Pediatr Surg.* 1996;31(5):625-9. doi: 10.1016/S0022-3468(96)90661-2.
28. Македонський ІО. Раннє виявлення нейрогенних порушень сечовипускання у пацієнтів з аноректальними аномаліями. *Медичні перспективи.* 2013;18(1):27-33.
29. Сільченко МІ, Притула ВП, Грегуль ВВ, Сітковська СМ, Хусейни СФ, Курташ ОО, та ін. Віддалені результати радикальної хірургічної корекції надлеваторних форм аноректальних вад розвитку у дітей із заднього сагітального доступу. *Архів клінічної медицини.* 2014;2:112-3.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ  
И ЛЕЧЕНИЮ НОВОРОЖДЕННЫХ  
С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ АТРЕЗИЯМИ  
(ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОГО ОПЫТА)**

*Е.М. Горбатюк<sup>1</sup>, И.А. Македонский<sup>2</sup>*

**Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П.Л. Шупика  
(г. Киев, Украина)<sup>1</sup>**

**КУ «Днепропетровский специализированный  
клинический медицинский центр матери и ребёнка  
имени проф. М.Ф. Руднева»  
(г. Днепр, Украина)<sup>2</sup>**

**Резюме.** Статья посвящена проблеме аноректальных атрезий у новорожденных детей, которые широко распространены и занимают одно из первых мест среди причин инвалидности у детей. Исходя из данных литературных источников и собственного опыта, представлены современные подходы к диаг-

**MODERN APPROACHES FOR THE DIAGNOSTICS  
AND TREATMENT OF NEWBORNS  
WITH ANORECTAL ATRESIAS (LITERARY DATA  
AND OWN EXPERIENCE)**

*O.M. Gorbatyuk, I.A. Makedonsky*

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

**Dnipropetrovsk National University named  
be O. Gonchar, Ministry  
of Education and Science  
(Dnipro, Ukraine)**

**Summary.** The article is devoted to the problem of anorectal atresias in newborns, which are widespread and ranked first among the causes of disability in children. Based on the results of literature and our own experience, modern approaches to the diagnosis and treatment of congenital anomalies in newborns are presented. The

ностике и лечению врожденных аномалий ануса и прямой кишки у новорожденных. В статье представлены эпидемиологические данные о частоте встречаемости аноректальных атрезий, современные взгляды на диагностику и лечение основного заболевания и послеоперационных осложнений. Обоснована необходимость усовершенствования и широкого внедрения пренатальной диагностики порока, как эффективного неинвазивного метода ранней диагностики патологии. Акцентировано внимание на необходимости внедрения комплекса современных диагностических и лечебных стратегий и применения технически усовершенствованных методик коррекции порока. Обобщение собственного опыта относительно современных подходов к диагностике и лечению аноректальных атрезий у новорожденных детей будет иметь большое теоретическое и практическое значение для врачей-детских хирургов, которые занимаются вопросами раннего выявления врожденных пороков развития и их лечения, и способствовать координации усилий смежных специалистов в вопросах повышения эффективности пренатальной диагностики врожденных аномалий и снижению летальности.

**Ключевые слова:** аноректальные атрезии; новорожденные; диагностическая и лечебная тактика; осложнения.

**Контактна інформація:**

**Горбатюк Ольга Михайлівна** – доктор медичний 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.

**Scopus Author ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209

**Македонський Ігор Олександрович**

– доктор медичний наук, професор, Заслужений лікар України, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського Національного Університету імені О. Гончара МОН України (м.Дніпро, Україна).

**Контактна адреса:** 49006, Дніпро, Медичний центр матері та дитини ім. Руднева, Проспект Пушкіна,26

**Контактний телефон:** +38 0675671199

**e-mail:** igor\_makedonsky@yahoo.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1259-1114

© О.М. Горбатюк, І.О. Македонський, 2020

article presents epidemiology, modern views on diagnostics and treatment of main pathology and its complications in newborns. The necessity of improvement and wide introduction of prenatal diagnostics of anorectal atresias as an effective non-invasive method of early diagnostics of pathology is substantiated. The necessity of introduction of a complex of preventive measures at birth defects, support of modern medical strategies and application of technically advanced methods of correction of a defect are emphasized. Generalization of own experience and modern approaches to the diagnosis, treatment and prevention of birth defects in newborns will be of great theoretical and practical importance for pediatric surgeries who are engaged in the issues of early detection of congenital malformations and their treatment, and to facilitate the coordination of specialists' efforts in improving the effectiveness of prenatal diagnosis of congenital anomalies and reducing lethality.

**Key words:** Anorectal Atresias; Newborns; Diagnostic and Therapeutic Tactics; Complications.

**Contact Information:**

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

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

**Phone:** +38(050)3820641.

**e-mail:** ol.gorbatyuk@gmail.com

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

**Scopus Author ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209

**Igor Makedonsky** – MD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, professor of Pediatric Surgery, Dnipropetrovsk National University named by O. Gonchar, Ministry of Education and Science (Dnipro, Ukraine).

**Contact address:** Medical Center of Mother and Child Health named by Rudnev, Prospect Pushkina, 26, Dnipro, 49006, Ukraine.

**Phone:** +38(0675671199).

**e-mail:** igor\_makedonsky@yahoo.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1259-1114

© О.М. Gorbatyuk, І.А. Makedonsky, 2020

Надійшло до редакції 15.06.2020 р.

Підписано до друку 20.08.2020 р.

УДК: 616.329-007.271-089  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.6

## ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ЗБЕРЕЖЕННЯ СТРАВОХОДУ ПРИ ЙОГО АТРЕЗІЇ З ВЕЛИКИМ ДІАСТАЗОМ

Є.О. Руденко<sup>1</sup>, Д.Ю. Кривченя<sup>1</sup>,  
О.Г. Дубровін<sup>1</sup>, О.В. Метленко<sup>1</sup>,  
І.С. Максакова<sup>2</sup>, О.О. Янчук<sup>2</sup>,  
Н.А. Воробей<sup>2</sup>

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
(м. Київ, Україна)<sup>1</sup>  
Національна дитяча спеціалізована  
лікарня «ОХМАТДИТ»  
(м. Київ, Україна)<sup>2</sup>

### Резюме

**Вступ.** Відсутність єдиної хірургічної тактики лікування атрезії стравоходу (АС) з великим діастазом, а також часті незадовільні результати при застосуванні існуючих методик, спонукають до пошуку та впровадження нового хірургічного підходу до корекції вади.

**Мета.** Оптимізувати хірургічне лікування АС з великим діастазом та забезпечити збереження власного стравоходу шляхом елонгації за рахунок індукції росту атрезованих сегментів.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 6 клінічних випадків пацієнтів з АС з великим діастазом. Всім пацієнтам виконувалась етапна корекція вади шляхом елонгації сегментів стравоходу тракційними швами з наступним формуванням анастомозу.

**Результати.** Проведене хірургічне лікування у 6 пацієнтів, що мали АС з великим діастазом між сегментами, із застосуванням методики індукції росту стравоходу за допомогою тракційних швів за Фокером. Тривалість тракції становила від 6 до 19 днів, середня щоденна дистанція тракції кожного з сегментів складала від 2,4 до 4,8 мм. Ефективність росту сегментів контролювалась рентгенографічно за допомогою оцінки положення рентген-контрастних міток на кінцях сегментів стравоходу або езофагографії. В усіх 6 випадках після застосування дозованої етапної тракції спостерігалось подовження стравоходу зі зменшенням діастазу між його сегментами до 0-1,0 см, що дало змогу сформувати анастомоз кінець в кінець. У всіх випадках відновлене повноцінне харчування через рот зі збереженням власного стравоходу.

**Висновки.** Методика індукції росту власного стравоходу дозволяє подолати великий діастаз між сегментами атрезованого стравоходу, створити умови для формування анастомозу та зберегти власний стравохід з відновленням вікового перорального харчування. Концепція індукції росту стравоходу виключає або зменшує застосування кишкових пластик. Процедура Фокера є органозберігаючим методом і є альтернативою операціям з втратою стравоходу.

**Ключові слова:** атрезія стравоходу з великим діастазом; хірургічна корекція; процедура Фокера.

### Вступ

Атрезія стравоходу (АС) є поширеною вагою розвитку з частотою 2,55-2,86 випадків на 10000 пологів [11]. Вада відноситься до важких для корекції, вимагає вчасного висококваліфікованого хірургічного лікування з наступним складним етапом виходжування. Позитивний результат операції по збереженню власного стравоходу залежить від варіанту вади, в першу чергу від довжини діастазу між сегментами. Лікування АС з великим діастазом лишається значною проблемою в сучасній неонатальній хірургії. Чим більшим є діастаз, тим меншою є ймовірність первинної корекції АС та більшою є вірогідність ускладнень і тривалого складного лікування. Істинною первинною корекцією вважається анастомоз між сегментами стравоходу без міотомії або переміщення гастроєзофагеального переходу вище діафрагми [6]. Для збереження власного стравоходу були запропоновані численні методи операцій, серед яких набуває популярності елонгація стравоходу за допомогою тракційних швів, або процедура Фокера [3, 6, 16].

Питання несприятливих для первинної хірургічної корекції форм АС є одним із найактуальніших в сучасній дитячій хірургії. В даній роботі представлені клінічні випадки застосування методики індукції росту

сегментів стравоходу у новонароджених та дітей раннього грудного віку.

### Мета

Оптимізувати хірургічне лікування АС з великим діастазом та забезпечити збереження власного стравоходу шляхом елонгації за рахунок індукції росту атрезованих сегментів.

### Матеріали та методи

Проаналізовано 6 клінічних випадків пацієнтів з АС з великим діастазом, що унеможлилював первинну корекцію, які знаходились на лікуванні в клініках кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ» протягом 2018-2019 років. У зв'язку з несприятливими для первинної корекції великими діастазами між сегментами (від 4,5 до 6,5 см, в середньому  $5,25 \pm 0,31$ ) виконувалась етапна корекція вади шляхом елонгації за рахунок індукції росту сегментів стравоходу тракційними швами з наступним формуванням анастомозу. Вік оперованих дітей коливався від 1 дня до 1 року 5 місяців, в середньому  $4,68 \pm 2,45$  місяці. Характеристика пацієнтів наведена у табл.1.

Таблиця 1

**Характеристика пацієнтів з атрезією стравоходу,  
яким застосовано методику елонгації тракційними швами**

№	Вік (міс.), стать, маса 0*	Тип атрезії стравоходу (за Гросом**)	Асоційована патологія	Діастаз, см	Термін тракції, днів	Ускладнення	Трива- лість госпіталі- зації, днів
1	1д. ч. 2,6	тип с	Аберантна права підключична артерія, агенезія лівої нирки, додаткові поперекові ребра, метеликоподібні хребці	5	6	Неспроможність швів анастомозу, медіастиніт, рубцевий стеноз стравоходу, шлунково-стравохідний рефлюкс	45
2	17,9 ж. 1,6	тип с	Трахеомаліяція, декстракардія, аберантна права підключична артерія, вроджений гіпотиреоз	4,5	8	Шлунково-стравохідний рефлюкс	48
3	2,4 ч. 3,2	тип D	Правобічна дуга аорти, аберантна права підключична артерія,	5	14	Без ускладнень	45
4	1,5 ч. 3,05	тип А	Відсутня	6	17	Неспроможність швів анастомозу стравоходу, медіастиніт, шлунково-стравохідний рефлюкс	119
5	3,4 ч. 1,86	тип А	Аберантна права підключична артерія, гіпоплазія правої яремної вени	4,5	9	Рецидивуючий рубцевий стеноз стравоходу, шлунково-стравохідний рефлюкс	77
6	2,9 ч. 2,75	тип с	Дефект міжшлуночкової перетинки, агенезія лівої нирки	6,5	19	Неспроможність швів анастомозу стравоходу, медіастиніт, рецидивуючий рубцевий стеноз стравоходу, шлунково-стравохідний рефлюкс	110

\* маса при народженні, кг

\*\* Класифікація за Гросом:

Тип А – Ізольована атрезія стравоходу (АС) або АС з великим діастазом;

Тип В – АС з проксимальною трахео-стравохідною норицею (ТСН);

Тип С – АС з дистальною ТСН;

Тип D – АС з проксимальною та дистальною ТСН;

Тип E – Ізольована ТСН без АС (H – тип).

Застосування методики передбачало наступні етапи: I - індукція росту та елонгація сегментів стравоходу; II - відновлення безперервності стравоходу; III - корекція ускладнень. Етап I складався з наступних моментів: 1 - торакотомія/скопія з ревізією середостіння, 2 - мобілізація сегментів стравоходу, 3 - роз'єднання ТСН за наявності, 4 - накладання тракційних швів на сегменти стравоходу з наступним їх виведенням на грудну стінку, 5 - етапна контрольована тракція сегментів. Етап II включав: 1 - реторакотомію або реторакоскопію з повторною ревізією, мобілізацією сегментів стравоходу, 2 - формування анастомозу.

В разі безнорицевої форми АС хірургічне лікування починали з гастростомії, при норицевих формах гастростому формували симультанно. У одного пацієнта на момент оперативного втручання була наявна езофагостома, оперативне лікування розпочинали з її закриття.

У 3 пацієнтів з 6 (50%) первинні операції були виконані в інших клініках: гастростомія (n=3), роз'єднання трахео-стравохідної нориці (n=2), шийна езофагостомія (n=1).

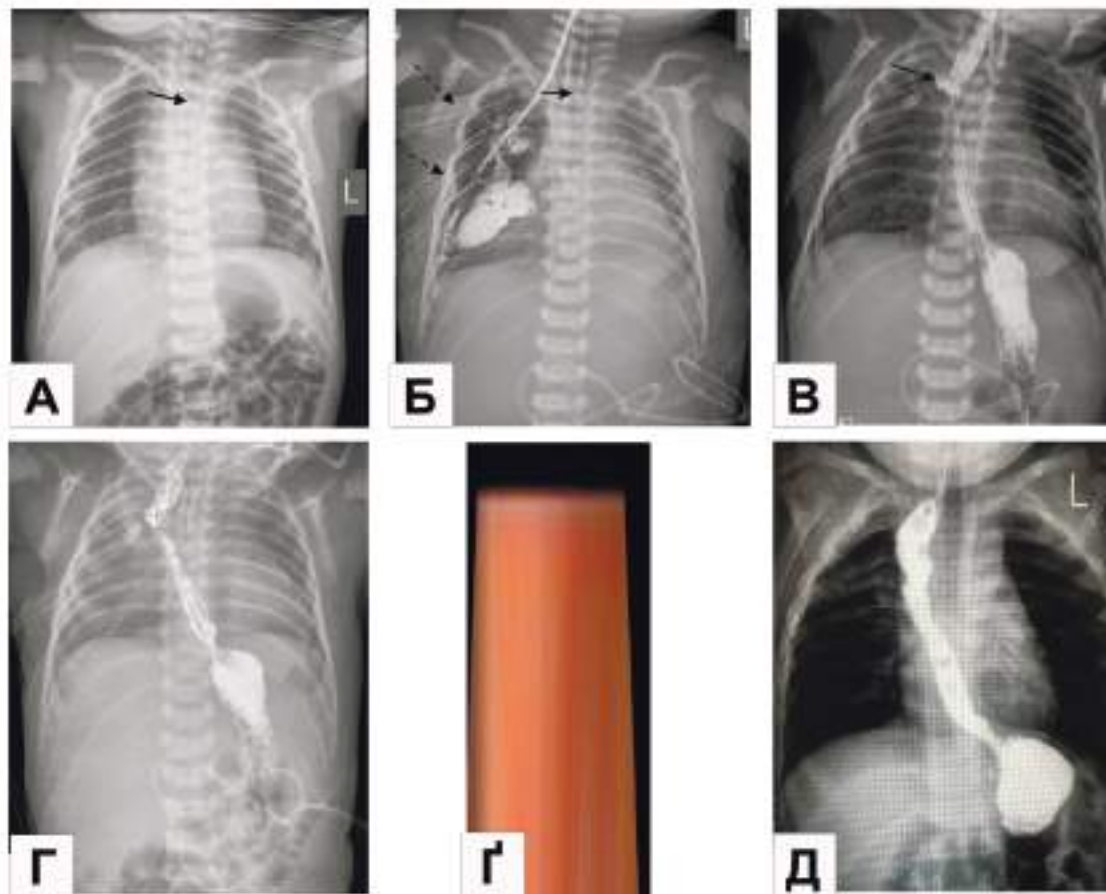
Клінічні випадки

Клінічний випадок № 1. Хлопчик народився від I вагітності на 36 тижні гестації з масою тіла 2,8 кг з діагнозом: VACTER-асоціація: АС, дистальна трахео-стравохідна нориця (ТСН), аберантна права підключична артерія (АППА), агенезія лівої нирки, метеликоподібні хребці у грудному відділі хребта. Діагноз АС встановлений пренатально та підтверджений обстеженням після народження (рис. 1А). На 2 добу життя виконано правобічну задньо-бокову екстраплевральну торакотомію, під час якої з'ясовано, що проксимальний сегмент стравоходу розташований високо в апертурі грудної клітки, до нього прилягає АППА, дистальна ТСН впадає у біфуркацію трахеї. Діастаз між сег-



ментами стравоходу 5,0 см. Після розділення нориці, мобілізації сегментів стравоходу та інтраопераційної тракції проміжок зменшився до 1,5 см без можливості формування первинного анастомозу. На сегменти стравоходу накладені тракційні П-подібні м'язово-підслизові шви з тefлоновими прокладками (4 на проксимальний сегмент, 3 – на дистальний) ниткою Prolene 4-0. Тракційні шви виведені назовні через окремі проколи грудної стінки нижче та вище торакотомної рани відповідно. В середостіння встановлено дренаж. Симультанно сформована гастростома за Штаммом-Кадером з проведенням інтестинального зонду для годування. Протягом 6 днів проводилась дозована етапна тракція сегментів стравоходу, під час останнього сеансу якої виявлене прорізування шва на проксимальному сегменті стравоходу (поява невеликої кількості повітря в дренажній трубці), що було підтвержене контрастним дослідженням (рис. 1Б). Термінова реторакотомія показала, що сегменти стравоходу зблизились впритул. Дефект проксимального сегменту стравоходу, розташований на 1 см вище сліпого кінця сегмента, виник внаслідок прорізування медіального тракційного

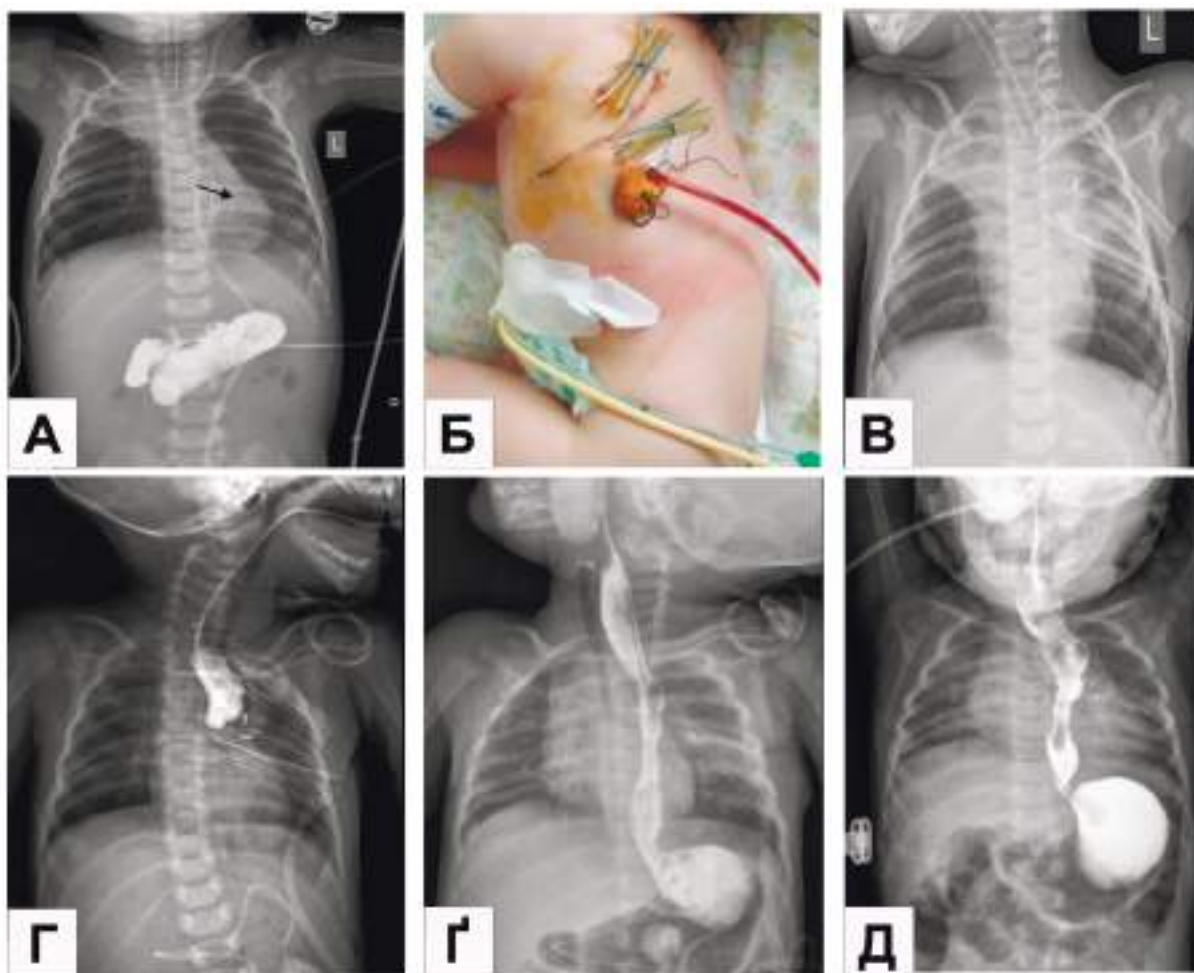
шва, в який помилково була підхоплена слизова оболонка. Сформований анастомоз стравоходу кінець до кінця із зашиванням дефекту. Середостіння дреновано. Післяопераційний період ускладнився недостатністю анастомозу стравоходу I ступеня (рис. 1В). Лікування ускладнення консервативне, за допомогою дреновання та антибактеріальної терапії. Годування через інтестинальний зонд. Загоєння дефекту стравоходу підтвержене езофагографією на 10-ту післяопераційну добу (рис. 1Г). Через 2 місяці після формування анастомозу стравоходу виявлений рубцевий стеноз стравоходу в зоні анастомозу, корегований 2-ма сеансами гідродилатації. З метою подолання наявного шлунково-стравохідного рефлюксу, попередження аспіраційного синдрому та рецидиву стенозу виконана антирефлюксна операція – фундоплікація за Nissen. Післяопераційний перебіг неускладнений з відновленням харчування через рот. Ендоскопічний контроль 1 раз на 3 місяці (рис. 1Г). Гастростому видалено через 6 місяців після операції. Контрольна езофагографія через 1 рік після операції показала повну прохідність власного збереженого стравоходу (рис. 1Д)



**Рис. 1.** Діагностичні дослідження у пацієнта «1» з атрезією стравоходу з великим діастазом на етапах лікування. А – Оглядова рентгенограма у першу добу життя. Ознаки атрезії стравоходу з дистальною трахео-стравохідною норицею: назо-езофагеальний зонд утворює петлю в сліпому проксимальному сегменті стравоходу (стрілка), пневматизований шлунок та кишечник. Б – Езофагограма при прорізуванні тракційного шва на проксимальному сегменті стравоходу (6 доба після операції). Зонд з контрастом пройшов у середостіння (суцільна стрілка), витік контрасту за межі стравоходу. Пунктирними стрілками позначені трубки підкладені під тракційні шви для забезпечення дозованої тракції. В – невеликий витік контрасту за межі анастомозу стравоходу на 5-ту добу після операції (стрілка). Г – Езофагографія на 10 добу після оперативного втручання, підтверджена герметичність сформованого анастомозу стравоходу. Е – Вигляд анастомозу стравоходу під час езофагоскопії. Д – Езофагограма через 1 рік після оперативного втручання.

Клінічний випадок № 2. Хлопчик народився від II вагітності, II пологів на 41 тиждні гестації з масою тіла 3,2 кг з діагнозом: МВВР: атрезія стравоходу, верхня та нижня трахео-стравохідні нориці, правобічна дуга аорти (ПДА), тазова дистопія лівої нирки. Діагноз АС встановлений антенатально та підтверджений обстеженням після народження. На 2 добу життя оперований за місцем проживання: виконано правобічну задньо-бокову екстраплевральну торакотомію, роз'єднано ТСН, накладено гастростому. У віці 2 місяців дитина госпіталізована в НДСЛ «Охматдит». Проведене комплексне обстеження. Враховуючи ПДА, прийняте рішення про виконання лівобічної торакотомії. Оперативне лікування розпочате з ендоскопічного встановлення зонду в голодну кишку та проведення бужа в дистальний сегмент стравоходу через гастростому (рис. 2А). Доступ - ліва задньо-бічна торакотомія. Ідентифіковані та виділені сегменти стравоходу, після мобілізації діастаз становив 5,0 см. На оральний та абдомінальний

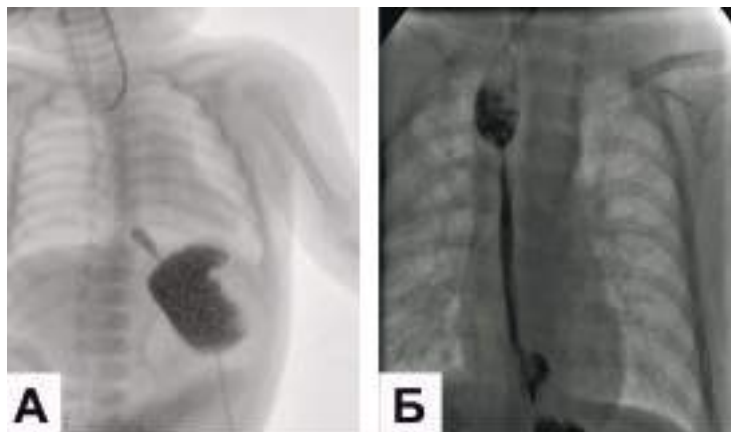
сегменти накладено відповідно 4 та 3 П-подібні м'язово-підслизові шви з тефлоновими прокладками та фіксовано рентген-контрастні мітки (рис. 2В). Нитки тракційних швів виведені в протилежних напрямках через окремі проколи на грудній стінці (рис 2Б). В середостіння встановлено дренаж. Протягом наступних 14 днів проводилась дозована етапна тракція. На контрольній рентгенографії зафіксовано зближення міток на сегментах стравоходу практично впритул (рис 2В). Виконана реторакотомія. Після видалення тракційних швів та виділення сегментів стравоходу, діастаз становив 1,0 см, при помірній тракції сегменти співставлялись між собою. Сформовано анастомоз стравоходу кінець в кінець. Нормальне загоєння стравоходу підтверджене езофагографією на 9-ту післяопераційну добу (рис. 2Г). Годування per os розпочате на 14 добу. Езофагографією та ендоскопією через 2 місяці після операції підтверджено повну прохідність стравоходу, відсутність стенозу. Гастростома видалена.



**Рис. 2.** Діагностичні дослідження у пацієнта «2» з атрезією стравоходу з великим діастазом на етапах лікування. А – Контрастування проведеного живильного зонду та бужа (стрілка) в абдомінальній частині стравоходу. Б – Перша доба після I етапу хірургічного втручання, зовнішній вигляд торакотомної рани та зовнішніх тракційних швів. В – Оглядова рентгенографія на I добу після операції, стрілки – рентген-контрастні мітки на верхівках сегментів стравоходу. Г – Контрольна рентгенографія перед повторним оперативним втручанням з контрастуванням орального сегменту стравоходу. Ґ – Езофагографія на 9 добу після накладання стравохідного анастомозу, підтверджене його загоєння. Д – Контрольна езофагографія через 2 місяці після оперативного втручання.

Клінічний випадок № 3. Хлопчик народився від I вагітності, I передчасних пологів на 34 тижні гестації з масою тіла 1,85 кг з діагнозом: Атрезія стравоходу, безнорицева форма, аберантна права підключична артерія (АППА). Діагноз АС встановлений антенатально та підтверджений обстеженням після народження. На 2 добу життя виконано гастростомію за Штаммом-Кадером. Після стабілізації стану дитина виписана додому. Повторно госпіталізований у віці 2-х місяців, проведено комплексне обстеження, підготовка до оперативного втручання. Перед оперативним втручанням була виконана рентгенографія з контрастуванням сегментів стравоходу (рис 3А). Виконано правобічну задньо-бокову екстраплевральну торакотомію. Після мобілізації діастаз між сегментами склав 4,5 см. На сегменти стравоходу накладені тракційні П-подібні м'язово-підслизові шви з тефлоновими прокладками (4 на проксимальний сегмент, 3 – на дистальний) ниткою Prolene 5-0. Тракційні шви виведені назовні через окремі проколи грудної стінки нижче та вище торакотомної рани відповідно. В середостіння встановлено дренаж. Протягом 9 днів проводилась дозована етапна тракція. Під час

останньої тракції запідозрено прорізування шва на проксимальному сегменті стравоходу (зник натяг ниток під час тракції), виконана рентгенографія, по якій підтверджено прорізування швів (зміна положення сегментів) зі збереженням цілісності сегментів стравоходу. Виконана реторакотомія, після видалення ниток та прокладок та ретельної мобілізації визначено, що сегменти стравоходу зблизились впритул. Сформований анастомоз стравоходу кінець до кінця. Середостіння дреновано. Післяопераційний період без ускладнень. На 9 добу за даними езофагографії підтверджено загоєння стравоходу. Годування per os розпочате на 17 добу після операції. Після видалення живильного зонду, переходу на годування в шлунок, виникла клініка шлунково-стравохідного рефлюксу, підтверджена рентгескопічно (рис 3Б) та ендоскопічно. Консервативне лікування – малоэффективне (клініка рецидивуючого рубцевого стенозу). З метою подолання наявного шлунково-стравохідного рефлюксу, попередження аспіраційного синдрому та рецидиву стенозу виконана фундоплікація за Nissen. Післяопераційний перебіг неускладнений з відновленням харчування через рот.



**Рис. 3.** Діагностичні дослідження у пацієнта «3» з атрезією стравоходу з великим діастазом на етапах лікування. А – Оглядова рентгенограма з контрастуванням сегментів стравоходу перед оперативним втручанням. Б – Езофагограма місяць після операції, наявна зона рубцевого стенозу.

### Результати досліджень і їх обговорення

Протягом 2018-2019 років у клініці проведено хірургічне лікування у 6 пацієнтів, що мали АС з великим діастазом між сегментами із застосуванням методики індукції росту стравоходу за допомогою тракційних швів за Фокером [6]. В 3 випадках спостерігалась АС з дистальною трахео-стравохідною норницею (ТСН) (тип С за Гроссом), в одному випадку була АС з двома норницями (тип D), а ще в двох – безнорицева форма (тип А). Дистальна ТСН була біфуркаційною в усіх випадках. Діастаз становив 4,5-6,5 (в середньому 5,25 ± 0,31) см. Вік пацієнтів на момент застосування методики становив від 2 діб до 17 місяців, маса тіла – від 2,8 до 8,0 (в середньому 4,52±0,68) кг. Супутні аномалії включали аберантну праву підключичну артерію, правобічну дугу аорти, подвоєння нирки, вади серця, вади розвитку опорно-рухового апарату.

Тривалість тракції становила від 6 до 19 (в середньому 12,17±1,96) днів, середня щоденна дистанція тракції кожного з сегментів складала

від 2,4 до 4,8 мм. Ефективність росту сегментів контролювалась рентгенографічно за допомогою оцінки положення рентген-контрастних міток на кінцях сегментів стравоходу або езофагографії. Шийна езофагостомія не виконувалась. У 5 випадках хірургічним доступом була торакотомія, в одному – торакоскопія.

В усіх 6 випадках після застосування дозованої етапної тракції спостерігалось подовження стравоходу зі зменшенням діастазу між його сегментами до 0-1,0 см, що дало змогу сформувати анастомоз кінець в кінець. Недостатність анастомозу стравоходу різного ступеня спостерігалась у 3 (50%) випадках із спонтанним загоєнням на дренажі. Троє пацієнтів (50%) мали стеноз зони анастомозу, що потребував 2-3 сеансів балонної дилатації. У 5 випадках із 6 (83,3%) діагностовано значний шлунково-стравохідний рефлюкс, який супроводжувався рецидивами рубцевого стенозу стравоходу (n=4), аспіраційним синдромом (n=1), розладами харчування (n=1). Корекція рефлюксу проводилась за допомогою фундопліка-



ції за Nissen у терміни від 2,33 до 7,13 місяців (в середньому  $3,93 \pm 0,77$ ) після операції анастомозування стравоходу. В усіх випадках відновлене повноцінне харчування через рот зі збереженням власного стравоходу.

Загальна тривалість госпіталізації становила від 45 до 119 (в середньому  $74 \pm 12,57$ ) днів. Всім пацієнтам збережено власний стравохід.

Розвиток дитячої хірургії, анестезіології, неонатальної інтенсивної терапії та парентерального харчування збільшили рівень виживання після реконструктивних операцій від майже повністю фатального до 95 % [6]. Проте, висока частота незрілості, асоційованих аномалій та атрезії з великим діастазом ускладнюють лікування таких пацієнтів. Для хірурга складність операції зростає зі збільшенням діастазу між сегментами стравоходу. Проблема великого діастазу у дітей з атрезією стравоходу є серйозним викликом для хірурга, особливо, коли формування первинного анастомозу є неможливим [7]. Великим вважається такий діастаз (зазвичай більше 3,5 см), що не дає можливості провести первинну корекцію, тобто для формування анастомозу стравоходу без міотомії або переміщення шлунку у грудну порожнину [10]. Відомі різні підходи до подолання великого діастазу: відтермінований анастомоз, міотомія, викроювання клаптів з сегментів стравоходу [4], розширення стравохідного отвору діафрагми [15], переміщення шлунку [8], подовження стравоходу за рахунок гастропластики [4], замісна кишкова пластика [5], тощо. Попри низку запропонованих методів, досі існують значні протиріччя щодо оптимального підходу. Більшість хірургів вважають ідеальним збереження власного стравоходу, проте 23% авторів надають перевагу замісним технологіям без спроб первинного анастомозу в разі діастазу більше 5 см [16]. Найбільш популярним є застосування відтермінованого анастомозу у віці близько 3 місяців. Це ж дослідження вказує, що 47% опитаних хірургів робили спроби елонгації сегментів стравоходу. Попри це, дослідження, у яких розглядалися би результати застосування методики Фокера, її ускладнення та способи їх подолання, недостатньо представлені у релевантній літературі, а найбільший матеріал опублікований саме групою Фокера [1, 2, 3, 9, 13].

Перевагами стратегії індукції росту власного стравоходу, запропонованої J. Foker (1997) [6], є можливість досягнення первинного анастомозу та збереження власного стравоходу у пацієнтів з АС з великим діастазом у значно коротші терміни, ніж у

разі застосування методу відтермінованого анастомозу [3]. З іншого боку, застосування даної методики супроводжується ускладненнями, що описані у наявних публікаціях [4, 8, 9, 10, 12, 13, 14] та зустрічались в нашій серії пацієнтів. Серед них зустрічаються прорізування тракційних швів з підтіканням та необхідністю повторного їх накладання [8], недостатність анастомозу стравоходу з розвитком медіастиніту [13], формування стриктур стравоходу [3], шлунково-стравохідний рефлюкс [3]. Подолання ускладнень у наших пацієнтів досягали за допомогою дренажу плевральної порожнини та середостіння в разі неспроможності анастомозу та медіастиніту, балонної дилатації або бужування стравоходу в разі стриктури, а також фундоплекції за Nissen в разі рефлюксу рефрактерного до медикаментозного лікування.

Високий ризик ускладнень, складність ведення таких пацієнтів та кількість торакотомій обмежують поширення методики серед дитячих хірургів. Проте, результати, отримані в нашій серії пацієнтів, а також досвід інших авторів є обнадійливими та свідчать про можливість та доцільність застосування методики Фокера для збереження власного стравоходу. Ретельне дотримання технічних деталей операції сприяє зниженню ризику ускладнень, які, в свою чергу, потребують своєчасної діагностики та корекції.

## Висновки

Методика індукції росту власного стравоходу за допомогою тракційних швів дозволяє подолати великий діастаз між сегментами атрезованого стравоходу, створити умови для формування анастомозу та зберегти власний стравохід з відновленням вікового перорального харчування. Концепція індукції росту стравоходу виключає або зменшує застосування кишкових пластик. Процедура Фокера є органозберігаючим методом і є альтернативою операціям з втратою стравоходу.

## Перспективи подальших досліджень

В майбутньому планується збільшити частоту використання малоінвазивних методик з метою зменшення оперативної травми. Важливою є детальна розробка критеріїв відмови від методики та переходу на шлях замісної пластики стравоходу.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Відсутні.

## Література

1. Abraham MK, Sudarsanan B, Viswanath N, Puzhankara R, Palliwal AB, Naaz A, et al. A safer way of suturing in Foker's technique. *J Pediatr Surg.* 2013;48(8):1819-21. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.03.052.
2. Al-Qahtani AR, Yazbeck S, Rosen NG, Youssef S, Mayer SK. Lengthening technique for long gap esophageal atresia and early anastomosis. *J Pediatr Surg.* 2003;38(5):737-9. doi: 10.1016/j.psu.2003.50196.
3. Bobanga ID, Barksdale EM. Foker Technique for the Management of Pure Esophageal Atresia: Long-Term Outcomes at a Single Institution. *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26(2):215-8. doi: 10.1055/s-0035-1546757.
4. Burjonrappa S, Thiboutot E, Castilloux J, St-Vil D. Type A esophageal atresia: a critical review of management strategies at a single center. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):865-71. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.004.
5. Ein SH, Shandling B. Pure esophageal atresia: a 50-year review. *J Pediatr Surg.* 1994;29(9):1208-11. doi: 10.1016/0022-3468(94)90802-8.
6. Foker JE, Linden BC, Boyle EM Jr, Marquardt C. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia. *Ann Surg.* 1997;226(4):533-43. doi: 10.1097/0000658-199710000-00014.
7. Till H, Thomson M, Foker JE, Holcomb GW, Khan KM, editors. *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childh.* Berlin: Springer; 2017. Foker JE. Growth Induction (the Foker Procedure) and a Flexible Approach for the Repair of Long-Gap Esophageal Atresia. p.259-84. doi: 10.1007/978-3-642-11202-7\_24.



8. Liszewski MC, Bairdain S, Buonomo C, Jennings RW, Taylor GA. Imaging of long gap esophageal atresia and the Foker process: expected findings and complications. *Pediatr Radiol.* 2014;44(4):467-75. doi: 10.1007/s00247-013-2847-2.
9. Nasr A, Langer JC. Mechanical traction techniques for long-gap esophageal atresia: a critical appraisal. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(3):191-7. doi: 10.1055/s-0033-1347916.
10. Paya K, Schlaff N, Pollak A. Isolated ultra-long gap esophageal atresia - successful use of the foker technique. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17(4):278-81. doi: 10.1055/s-2007-965508.
11. Till H, Thomson M, Foker JE, Holcomb GW, Khan KM, editors. *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childh.* Berlin: Springer; 2017. Robertson SP, Beasley SW. *The Genetics and Molecular Biology of Oesophageal Development.* p.9-27.
12. Skarsgard ED. Dynamic esophageal lengthening for long gap esophageal atresia: experience with two cases. *J Pediatr Surg.* 2004;39(11):1712-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.07.031.
13. Sroka M, Wachowiak R, Losin M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Landowski P, Czauderna P, et al. The Foker technique (FT) and Kimura advancement (KA) for the treatment of children with long-gap esophageal atresia (LGEA): lessons learned at two European centers. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(1):3-7. doi: 10.1055/s-0033-1333891.
14. Till H, Sorge I, Wachowiak R. Oesophageal elongation with traction sutures (FOKER procedure) in a newborn baby with long-gap oesophageal atresia (LGEA): maybe too early, maybe too dangerous? *Afr J Paediatr Surg.* 2013;10(4):379-80. doi: 10.4103/0189-6725.125454.
15. Vogel AM, Yang EY, Fishman SJ. Hydrostatic stretch-induced growth facilitating primary anastomosis in long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2006;41(6):1170-2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.076.
16. Zani A, Eaton S, Hoellwarth ME, Puri P, Tovar J, Fasching G, et al. International survey on the management of esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24(1):3-8. doi: 10.1055/s-0033-1350058.

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА СОХРАНЕНИЯ  
ПИЩЕВОДА ПРИ ЕГО АТРЕЗИИ  
С БОЛЬШИМ ДИАСТАЗОМ**

*Е.О. Руденко<sup>1</sup>, Д.Ю. Кривченя<sup>1</sup>, А.Г. Дубровин<sup>1</sup>,  
А.В. Метленко<sup>1</sup>, И.С. Максакова<sup>2</sup>,  
О.А. Янчук<sup>2</sup>, Н.А. Воробей<sup>2</sup>*

**Национальный медицинский университет имени  
А.А.Богомольца (г. Киев, Украина)<sup>1</sup>  
Национальная детская специализированная  
больница «ОХМАТДЕТ» (г.Киев, Украина)<sup>2</sup>**

**Резюме**

**Введение.** Отсутствие единой хирургической тактики лечения атрезии пищевода (АП) с большим диастазом, а также частые неудовлетворительные результаты при использовании существующих методик побуждают к поиску и внедрению нового хирургического подхода к коррекции порока.

**Цель.** Оптимизировать хирургическое лечение АП с большим диастазом и обеспечить сохранение собственного пищевода путем элонгации за счет индукции роста атрезированных сегментов.

**Материалы и методы.** Проанализировано 6 клинических случаев пациентов с АП с большим диастазом. Всем пациентам выполнялась этапная коррекция порока путем элонгации сегментов пищевода тракционными швами с последующим формированием анастомоза.

**Результаты.** Выполнено хирургическое лечение у 6 пациентов с АП с большим диастазом между сегментами с использованием методики индукции роста пищевода с помощью тракционных швов по Фокеру. Длительность трaкции составляла 6-19 дней, средняя ежедневная дистанция трaкции каждого из сегментов составляла от 2,4 до 4,8 мм. Эффективность роста сегментов контролировалась рентгенографически с помощью положения рентген-контрастных меток на концах сегментов пищевода или эзофагографии. Во всех 6 случаях после использования дозированной этапной трaкции наблюдалось удлинение пищевода с уменьшением диастаза между его сегментами до 0-1,0 см, что позволило сформировать анастомоз конец в конец. Во всех случаях восстановлено полноценное вскармливание через рот с сохранением собственного пищевода.

**Выводы.** Методика индукции роста позволяет преодолеть большой диастаз между сегментами атрезированного пищевода, создать условия для формирования анастомоза и сохранить собственный пищевод с восстановлением возрастного перорального питания. Концепция индукции роста пищевода исключает или уменьшает применения кишечных пластик. Процедура Фокера является органосохраняющим методом и является альтернативой операциям с потерей пищевода.

**Ключевые слова:** атрезия пищевода с большим диастазом; хирургическая коррекция; процедура Фокера.

**SURGICAL TACTICS OF SAVING THE  
NATIVE ESOPHAGUS IN CASE OF LONG GAP  
ESOPHAGEAL ATRESIA**

*E.O. Rudenko<sup>1</sup>, D.Yu. Krivchenya<sup>1</sup>, O.G. Dubrovin<sup>1</sup>,  
O.V. Metlenko<sup>1</sup>, I.S. Maksakova<sup>2</sup>,  
O.A. Yanchuk<sup>2</sup>, N.A. Vorobey<sup>2</sup>*

**Bogomolets National Medical University  
(Kyiv, Ukraine)<sup>1</sup>  
National Children Specialized Hospital "Okhmatdyt"  
(Kyiv, Ukraine)<sup>2</sup>**

**Summary**

**Introduction.** The absence of a single surgical tactic for a long gap esophageal atresia (LGEA) treatment as well as frequent unsatisfactory results of applying existing treatment methods urge searching and implementing of a new surgical approach to remediation of malformation.

**Objective.** To optimize surgical treatment of LGEA and provide preservation of native esophagus by elongating and pouches growth inducing.

**Materials and methods.** 6 clinical cases of patients with LGEA who had been treated in National children specialized hospital "Okhmatdyt" during 2018-2019 were analyzed. All patients received staged malformation remediation by elongating of esophagus pouches with traction sutures with further formation of anastomosis.

**Results.** 6 patients with LGEA were surgically treated by esophageal lengthening using the Foker process. The duration of traction varied from 6 to 19 days, the average daily distance of traction of each segment was from 2,4 to 4,8 mm. Segment growth efficiency was observed by diagnostics of metal clips positioning at the ends of esophagus segments on X-ray, or esophagography. In all 6 cases the application of dozed staged traction resulted in esophagus lengthening with elimination of gap from 0-1,0 sm, so that anastomosis of native esophagus was accomplished with the further oral feeding.

**Conclusions.** The method of growth induction allows to overcome a long gap between segments of the atretic esophagus, create conditions for the formation of anastomosis and preserve own esophagus with the restoration of age-related oral nutrition. The concept of induction of esophageal growth eliminates or reduces the use of intestinal plastic of esophagus. The Foker process is an organ-preserving method and is an alternative to operations with loss of an esophagus.

**Key words:** Long Gap Esophageal Atresia; Surgical Treatment; the Foker Process

**Контактна інформація:**

**Руденко Євген Олегович** – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

**Контактна адреса:** вул. Чорновола 28/1, НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, 01135, Україна.  
**Контактний телефон:** +380506962702  
**e-mail:** erudenko500@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-7532-1517>

**Кривченя Данило Юліанович** – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

**Контактна адреса:** вул. Чорновола 28/1, НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, 01135, Україна  
**Контактний телефон:** +380442365906,  
**e-mail:** reo@voliacable.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6008-9658>

**Дубровін Олександр Глібович** – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

**Контактна адреса:** м вул. Чорновола 28/1, НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, 01135, Україна.  
**Контактний телефон:** +380442365906  
**e-mail:** dag52@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-2332-0210>

**Метленко Олександр Володимирович** – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

**Контактна адреса:** м вул. Чорновола 28/1, НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, 01135, Україна.  
**Контактний телефон:** +380503578166  
**e-mail:** metlenko@i.ua  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6362-8362>

**Максакова Ірина Сергіївна** – завідувача відділенням хірургії новонароджених, недоношених та дітей раннього грудного віку НСДЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна.

**Контактна адреса:** м вул. Чорновола 28/1, НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, 01135, Україна.  
**Контактний телефон:** +380980994023  
**e-mail:** maksakova\_irina@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-6787-9561>

**Янчук Олег Олександрович** - магістр педіатрії, лікар-хірург дитячий відділення хірургії новонароджених, недоношених та дітей раннього грудного віку НСДЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна.

**Контактна адреса:** м вул. Чорновола 28/1, НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, 01135, Україна.  
**Контактний телефон:** +380979483494  
**e-mail:** oleg.ianchuk@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6720-8218>

**Воробей Наталія Анатоліївна**, лікар-анестезіолог відділення анестезіології НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна.

**Контактна адреса:** м вул. Чорновола 28/1, НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ, 01135, Україна.  
**Контактний телефон:** +380507719547  
**email:** natalyvorobey@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4655-0924>

**Контактная информация:**

**Руденко Евгений Олегович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина.

**Контактный адрес:** ул. Черновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, 01135, Украина.  
**Контактный телефон:** +380506962702  
**e-mail:** erudenko500@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-7532-1517>

**Кривченя Даниил Юлианович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина.

**Контактный адрес:** ул. Черновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, 01135, Украина.  
**Контактный телефон:** +380442365906  
**e-mail:** reo@voliacable.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6008-9658>

**Дубровин Александр Глебович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии НМУ имени А.А.Богомольца, г. Киев, Украина.

**Контактный адрес:** ул. Черновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, 01135, Украина.  
**Контактный телефон:** +380442365906  
**e-mail:** dag52@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-2332-0210>

**Метленко Александр Владимирович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии НМУ имени А.А.Богомольца г. Киев, Украина.

**Контактный адрес:** ул. Черновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, 01135, Украина.  
**Контактный телефон:** +380503578166  
**e-mail:** metlenko@i.ua  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6362-8362>

**Максакова Ирина Сергеевна**, заведующая отделением хирургии новорожденных, недоношенных и детей раннего грудного возраста НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина.

**Контактный адрес:** ул. Черновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, 01135, Украина.  
**Контактный телефон:** +380980994023  
**e-mail:** maksakova\_irina@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-6787-9561>

**Янчук Олег Александрович**, магистр педиатрии, врач-хирург детский отделения хирургии новорожденных, недоношенных и детей раннего грудного возраста НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина.

**Контактный адрес:** ул. Черновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, 01135, Украина.  
**Контактный телефон:** +380979483494  
**e-mail:** oleg.ianchuk@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6720-8218>

**Воробей Наталия Анатольевна**, врач-анестезиолог отделения анестезиологии НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина.

**Контактный адрес:** ул. Черновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, 01135, Украина.  
**Контактный телефон:** +380507719547  
**email:** natalyvorobey@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4655-0924>

**Contact information:**

**Yevhen Rudenko**, PhD, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Pediatric Surgery of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**Contact address:** Chornovola str., 28/1, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, 01135, Ukraine.  
**Contact phone:** +380506962702  
**e-mail:** erudenko500@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-7532-1517>

**Danylo Krivchenya**, MD, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Pediatric Surgery of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**Contact address:** Chornovola str., 28/1, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, 01135, Ukraine.  
**Contact phone:** +380442365906  
**e-mail:** reo@voliacable.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6008-9658>

**Oleksandr Dubrovin**, MD, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Pediatric Surgery of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**Contact address:** Chornovola str., 28/1, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, 01135, Ukraine.  
**Contact phone:** +380442365906  
**e-mail:** dag52@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-2332-0210>

**Alexandr Metlenko**, Candidate of Medical Sciences, Professor assistant of the Department of Pediatric Surgery of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**Contact address:** Chornovola str., 28/1, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, 01135, Ukraine.  
**Contact phone:** +380503578166  
**e-mail:** metlenko@i.ua  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6362-8362>

**Iryna Maksakova**, Head of the newborn, premature and early infancy children surgery department, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine.

**Contact address:** Chornovola str., 28/1, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, 01135, Ukraine.  
**Contact phone:** +380980994023  
**e-mail:** maksakova\_irina@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-6787-9561>

**Oleh Yanchuk**, master of pediatrics, pediatric surgeon of the newborn, premature and early infancy children surgery department, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine.

**Contact address:** Chornovola str., 28/1, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, 01135, Ukraine.  
**Contact phone:** +380979483494  
**e-mail:** oleg.ianchuk@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6720-8218>

**Natalia Vorobey**, anesthesiologist of the anesthesiology department, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine.

**Contact address:** Chornovola str., 28/1, National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, 01135, Ukraine.  
**Contact phone:** +380507719547  
**email:** natalyvorobey@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4655-0924>

УДК: 618.2-085.322:612.017  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.7РЕЛАКСИН ТА ІМУННІ ФАКТОРИ ЯК  
ПРЕДИКТОРИ БІОЛОГІЧНОЇ ГОТОВНОСТІ  
ДО ПОЛОГІВ

М.О. Щербина, Н.В. Шелест

Харківський національний медичний університет  
МОЗ України (м. Харків, Україна)**Резюме**

**Вступ.** Біологічна готовність до пологів відіграє значиму роль у забезпеченні нормального перебігу спонтанних пологів, а також визначає критерії преіндукції та індукції пологів при наявності певних патологічних акушерських ситуацій. Дослідженнями останніх десятиліть встановлено, що пологи є результатом складної взаємодії між факторами матері і плоду, які сприяють дозріванню шийки матки і скороченню міометрію, це обумовлює необхідність пошуку предикторних маркерів, що сприяють ранній ідентифікації загрозованих станів і здатних підвищити точність прогнозування. Таким предиктором може стати гормон релаксин, увага до якого обумовлена доказами його причетності до патогенезу переривання вагітності. Дані різних авторів показують, що важлива роль, яку цей гормон грає в адаптації материнського організму до пологів полягає в реалізації його біологічних ефектів за рахунок перетворення органів-мішеней, насамперед шийки матки, шляхом регуляції процесів деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу через активацію протеолітичних ферментів, до яких відносяться матриксні металопротеїнази (ММП), одним з механізмів цього процесу є синтез прозапальних цитокінів, які поряд з релаксином є важливими регуляторами продукції ММП.

**Мета дослідження** - встановити нові прогностичні критерії дозрівання шийки матки шляхом вивчення взаємозв'язку релаксину, цитокінів і їх ролі в системних механізмах регуляції активності протеолітичних ферментів.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 69 вагітних при терміні вагітності 38-40 тижнів. Всім вагітним проводили стандартизоване клінічне обстеження, імунологічні дослідження - вивчення сироваткової концентрації цитокінів IL-6 та TNF- $\alpha$ , матриксних металопротеїназ - ММП-1 та ММП-9 та рівню релаксину, визначення проводили методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «STATISTICA-6». Достовірність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента. Між отриманими показниками визначали r-коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Відмінності вважали достовірними при рівні значимості  $p \leq 0,05$ .

**Результати дослідження.** Середній вік обстежених вагітних склав 25,7 (18-33) років. Всі пацієнтки обстежених груп були порівняні між собою за віком, особливостям статевої і менструальної функції ( $p \leq 0,05$ ).

Що стосується концентрації релаксину в сироватці крові обстежених вагітних, найнижчий рівень зустрічався в групі жінок з незрілою або недостатньо зрілою шийкою матки і склав  $189,7 \pm 34,6$  пг/мл, і  $208,9 \pm 27,6$  пг/мл, що дозволяє розцінювати зміст сироваткового релаксину як можливий предиктор біологічної готовності організму до пологів, зміст релаксину може стати прогностичним маркером ефективності індукції і преіндукції пологів. Наведені дані показують, що в групі жінок з «зрілою» шийкою матки рівень ММП-9 і ММП-1 був максимальним і в середньому в 1,8 рази перевищував аналогічний показник в групі з незрілою шийкою матки, таким чином в процесі дозрівання шийки матки відбувається достовірне збільшення концентрації ММП з поступовим підвищенням їх протеолітичної активності. Наші дослідження показали високі концентрації вивчених прозапальних цитокінів в сироватці крові вагітних із зрілою шийкою матки напередодні пологів у порівнянні з жінками з незрілою або недостатньо зрілою шийкою матки. Взаємозв'язок пропорцій вивчених біорегуляторів процесів підготовки організму до пологів підкреслюється результатами проведеного кореляційного аналізу. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем релаксину і матриксних металопротеїназ ( $r = 0,78$ ), а також тенденцію до позитивної кореляції між їх вмістом і вивченими цитокінами.

**Висновок.** Таким чином результати дослідження дозволяють виявити найбільш прогностично значимі предиктори, що характеризують процеси підготовки організму до пологів, до яких можна віднести «гормон пологів» релаксин, а також імунні механізми регуляції дозрівання шийки матки перед пологами.

**Ключові слова:** біологічна готовність до пологів; зріла шийка матки; релаксин; інтерлейкіни.

**Вступ**

Актуальні шляхи вирішення завдань щодо зниження акушерської патології та поліпшення перинатальних наслідків багато в чому визначає необхідність розробки оптимальної тактики прогнозування та ведення пологів, які представляють важливий етап реалізації репродуктивної функції [1]. Біологічна готовність до пологів відіграє значиму роль у забезпеченні нормального перебігу спонтанних пологів, а також визначає критерії преіндукції і індукції пологів при наявності

певних патологічних акушерських ситуацій. Сучасний стан даної проблеми диктує пошук нових шляхів вивчення патофізіологічних механізмів комплексної біологічної та морфологічної трансформації шийки матки в кінці вагітності і початку пологів, згідно з визначенням ВООЗ саме «зрілість» шийки матки є визначальним фактором сприятливого прогнозу пологів [1,2].

Дослідженнями останніх десятиліть встановлено, що пологи є результатом складної взаємодії між факторами матері і плоду, які сприяють до-



зріванню шийки матки і скороченню міометрію, це обумовлює необхідність пошуку предикторних маркерів, з метою ранньої ідентифікації загрозливих станів і здатних підвищити точність прогнозування. Таким предиктором може стати гормон релаксин, увага до якого обумовлена доказами його причетності до патогенезу переривання вагітності. Патолофізіологічною основою цього є широкий спектр біологічних ефектів релаксину, серед них зміни сполучної тканини, розширення судин, збільшення інфільтрації лейкоцитів [4,5]. Релаксин належить до сімейства гормонів IGF (інсуліноподібний фактор росту), за структурою є дволанцюговим поліпептидним гормоном, форма релаксину, що циркулює в крові (RLN H2), синтезується жовтим тілом яєчника як у вагітних так і у невагітних, виявляється в пізній лютеїновій фазі і вагітності, і має лютеїнове походження. Концентрація релаксину досягає свого піку в середині першого триместру вагітності, а потім, після невеликого зниження до 13-14 тижня, залишається стабільною до настання пологів [6]. Експериментальні дослідження демонструють, що у гризунів і свиней релаксин сприяє дозріванню шийки матки, зменшує щільність колагенових волокон, сприяючи пом'якшенню і розтягуванню шийки матки, при цьому тварини з дефіцитом генів рецепторів релаксину демонстрували зниження здатності відтворювати потомство, в основному через дефект дозрівання шийки матки [7,8]. Дані різних авторів показують, що важлива роль, яку цей гормон грає в адаптації материнського організму до пологів полягає в реалізації його біологічних ефектів за рахунок перетворення органів-мішеней, насамперед шийки матки шляхом регуляції процесів деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу через активацію протеолітичних ферментів, до яких відносяться матриксні металопротеїнази (ММП) - цинкзалежні ендопептидази, здатні руйнувати білки позаклітинного матриксу [9]. Матриксні металопротеїнази секретуються периферійними нейтрофілами в позаклітинний простір в ділянках ремоделювання тканин і здатні розщеплювати фібрилярні білки, ММП є основними ферментами сполучної тканини, вони беруть участь у багатьох патологічних і фізіологічних процесах, пов'язаних з перебудовою позаклітинного матриксу, в тому числі і з дозріванням шийки матки напередодні пологів. В теперішній час відомо більш 20 матриксних металопротеїназ, які групують відповідно до їх структурних особливостей. Експериментальне вивчення ролі матриксних металопротеїназ підтвердило їх участь в процесах проліферації і апоптозу в клітинних культурах, так наприклад ММП -9 (желатиназа В), зв'язуючись із желатином гідролізує колаген та еластин базальних мембран, що призводить до дестабілізації структури протеогліканів і зміни механічних властивостей шийки матки Підвищення експресії ММП-9 залучено до процесів дозрівання шийки матки і асоційоване з деградацією колагену I типу цервікального позаклітинного матриксу [10-12].

При цьому необхідно враховувати, що дозрівання і ремоделювання шийки матки насамперед результат складного комплексу як ендокринних,

так і імунних взаємодій, і одним з механізмів цього процесу є її інфільтрація клітинами лейкоцитарного ряду напередодні пологів і саме тканинні гранулоцити представляють джерело зростаючого синтезу прозапальних цитокінів, які поряд з релаксином є важливими регуляторами продукції матриксних металопротеїназ [13-15].

Цитокіни представляють регуляторні пептиди, які є медіаторами міжклітинної взаємодії, активовані нейтрофіли, що мігрували в тканини шийки матки, здатні синтезувати ряд прозапальних цитокінів: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , наявні літературні дані про поступове наростання зазначених цитокінів в цервікальному секреті, а також в нижньому сегменті матки при спонтанній пологової діяльності дозволяє припустити їх можливу роль в процесі дозрівання шийки матки [16-18]. Взаємодія між цитокінами і протеогліканами є ланкою локальної запальної реакції в шийці матки як фрагмента багаторівневого процесу регуляції реконструкції сполучної тканини тощо і доношеною вагітності .

Виходячи із сучасних уявлень, інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) сприяє активації клітин у вогнищі запалення і підсилює продукцію ними інших цитокінів , IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  стимулюють продукцію один одного і IL-6, можуть запускати синтез матриксних металопротеїназ і регулювати експресію їх тканинних інгібіторів. IL-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, відзначена його роль в активації ММП-9, а також відзначається його роль як важливого міокіна, який в тому числі високо експресують клітини міометрію матки при їх скороченні [19-22]. TNF- $\alpha$  - класичний прозапальний цитокін, пов'язаний з індукцією синтезу простагландинів, імовірно бере участь в підготовці організму до пологів за рахунок стимуляції апоптозу і міграції нейтрофілів в ткани с судинного русла [23-25].

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить про те, що процес підготовки організму вагітної до пологів є наслідком комплексу гормональних, імунологічних, гемодинамічних і гуморальних механізмів. Тому безсумнівний інтерес викликають питання вивчення взаємозв'язку регуляторних можливостей релаксину з системною продукцією цитокінів та особливостями протеолітичної активності нейтрофілів на різних етапах дозрівання шийки матки.

**Мета дослідження:** встановити нові прогностичні критерії дозрівання шийки матки шляхом вивчення взаємозв'язку релаксину, цитокінів і їх ролі в системних механізмах регуляції активності протеолітичних ферментів.

#### **Матеріал і методи дослідження**

Відповідно до мети дослідження обстежено 69 вагітних при терміні вагітності 38-40 тижнів. У досліджувані групи включали першовагітних без важкої екстрагенітальної і акушерської патології. У дослідження не були включені жінки з повторною вагітністю та пологами, вагітні, що надійшли для планового оперативного розродження, а також із загостреннями хронічних екстрагенітальних захворювань, підвищеною температурою, важкими



формами прееклампсії.

Обстежені жінки були розділені на 3 клінічні групи при надходженні до стаціонару в залежності від ступеня зрілості шийки матки. Ступінь зрілості шийки матки оцінювалася за шкалою Е.Н. Bishop. Групу I склали 23 пацієнтки зі зрілою шийкою матки (9-13 балів), групу II – 21 вагітна з недостатньо зрілою шийкою матки (6-8 балів), групу III – 25 вагітних з незрілою шийкою матки (0-5 балів). Контрольну групу склали 15 першовагітних при терміні вагітності 35-36 тижнів до початку фізіологічних процесів ремоделювання тканин шийки матки до пологів, у яких не було ознак загрозованих передчасних пологів і порівнянних з жінками I, II і III груп по анамнезу і соматичним даними.

Всім вагітним проводили збір анамнезу, повне клініко-лабораторне обстеження, регламентоване Наказом МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р., вивчення стан внутрішньоутробного плода з використанням ультразвукового дослідження та кардіотокографії.

Імунологічні дослідження проводили одноразово при надходженні до стаціонару. Сироваткову концентрацію цитокінів IL-6 та TNF- $\alpha$  визначали методом твердо фазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів (ЗАТ «Вектор Бест», Росія), рівень релаксину – імуноферментним методом з використанням набору Human RLN2 ELISA (Elabscience, США). Для визначення змісту MMP-9 в сироватці периферичної крові використовували імуноферментний аналіз з використанням набору Human MMP-9 ELISA (Bendermedsystems, Австрія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «STATISTICA-6». Достовірність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента. Між отриманими показниками визначали r-коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Відмінності вважали достовірними при рівні значимості  $p \leq 0,05$ .

Роботу проведено за згодою Комісії з питань біомедичної етики Харківського національного медичного університету.

### Результати досліджень та їх обговорення

Середній вік обстежених вагітних склав 25,7 (18-33) років. Всі пацієнтки обстежених груп можна порівняти між собою за віком, особливостям статевої і менструальної функції ( $p \leq 0,05$ ). В анамнезі у обстежених жінок виявлено високий відсоток гінекологічних захворювань, серед яких переважали запальні захворювання жіночих статевих органів - 49,4 %, 57 % і 64,6 % в I, II і III групах відповідно, ектопія шийки матки - 38,5 %, 51,6 % і 47,7 % відповідно, за цими параметрами групи також можна було порівняти ( $p \leq 0,05$ ). Особливості виявленої екстрагенітальної патології показали що в III групі в порівнянні з I групою достовірно частіше зустрічалися дитячі інфекції та гострі респіраторні захворювання, нейроциркуляторні розлади, а також патологія щитоподібної залози - 48,5 %, 10,2 % і 16,8 % в III групі в порівнянні з 15,4 %, 1,7 % і 3,3 % в I групі ( $p \leq 0,05$ ). Ускладнення поточної вагітності зустріча-

лися приблизно з однаковою частотою, достовірні відмінності між I і III групами виявлені в частоті загрози переривання вагітності в I триместрі яка склала у пацієнток I групи 3,6 % і 21 % в III групі ( $p \leq 0,05$ ).

Що стосується концентрації релаксину в сироватці крові обстежених вагітних (рис. 1), як показали проведені дослідження, найнижчий рівень зустрічався в групі жінок з незрілою або недостатньо зрілою шийкою матки і склав  $189,7 \pm 34,6$  пг/мл, і  $208,9 \pm 27,6$  пг/мл. У жінок з ознаками зрілої шийки матки рівень релаксину склав  $269,6 \pm 24,8$  пг/мл. Рівень релаксину у жінок I групи в 1,4 рази перевищував аналогічний результат в III групі пацієнток. Достовірні ( $p \leq 0,05$ ) відмінності в змісті релаксину між I і III групами можуть дозволити розцінювати зміст сироваткового релаксину як можливий предиктор біологічної готовності організму до пологів, по всій видимості зміст релаксину може служити прогностичним маркером ефективності індукції і преіндукції пологів.

Аналіз вмісту MMP у обстежених вагітних (рис. 2) показав вірогідне підвищення концентрації MMP-9 і MMP-1 у жінок I клінічної групи -  $11,4 \pm 4,63$  нг/мл і  $6,8 \pm 1,25$  нг/мл відповідно, в порівнянні з показниками в III групі -  $5,2 \pm 1,31$  нг/мл і  $4,3 \pm 0,41$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ), у II групі спостерігалася тенденція до підвищення зазначених показників -  $7,1 \pm 2,43$  нг/мл і  $6,2 \pm 0,6$  нг/мл.

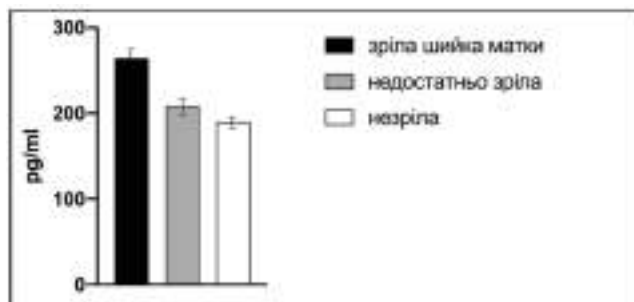


Рис. 1. Рівень релаксину в периферичній крові обстежених вагітних

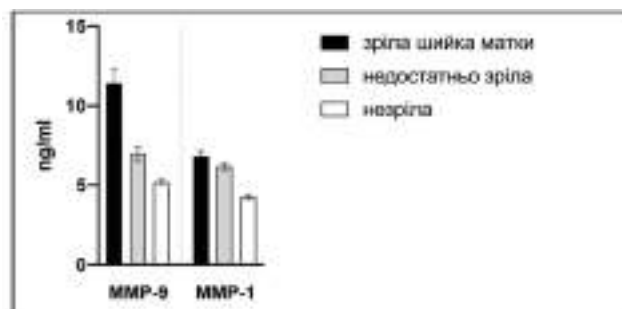
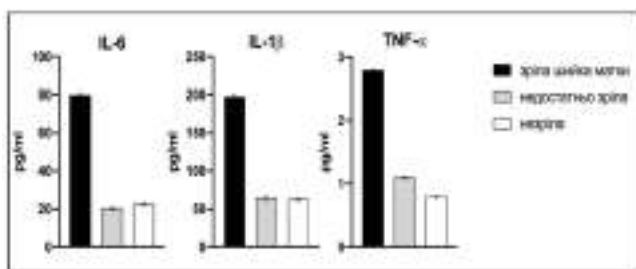


Рис. 2. Вміст MMP-9 та MMP-1 в периферичній крові обстежених вагітних

Оцінка характеру продукції основних цитокінів, що беруть участь в підготовці організму до пологів - IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$  (рис. 3). Отримані результати показали високі концентрації вивчених прозапальних цитокінів в сироватці крові вагітних із зрілою шийкою матки напередодні пологів у порівнянні з жінками з незрілою або недостатньо зрілою шийкою матки. Так у вагітних I

групи концентрація ІЛ-6 перевищувала аналогічний показник в групах ІІ і ІІІ ( $79,8 \pm 4,13$  пг/мл проти  $22,6 \pm 1,4$  і  $20,5 \pm 1,8$  пг/мл,  $p \leq 0,05$ ) більш ніж в 3,5 рази. Рівень ІЛ-1 $\beta$  в І клінічній групі в 2,9 рази перевищував значення в групах ІІ і ІІІ ( $197,4 \pm 15,5$  пг/мл проти  $64,7 \pm 7,5$  і  $62,9 \pm 4,4$  пг/мл,  $p \leq 0,05$ ). Зміст TNF- $\alpha$  коливалося від 0,2 до 3,3 пг/мл, при цьому напередодні пологів у вагітних з достатнім ступенем дозрівання шийкою матки відзначалися максимальні середні показники по відношенню до інших клінічних груп ( $2,8 \pm 0,13$  пг/мл проти  $1,01 \pm 0,02$  і  $0,8 \pm 0,11$  пг/мл,  $p \leq 0,05$ ). При розгляді отриманих даних слід зазначити, що сироватковий зміст вивчених цитокінів було статистично значимо вище у жінок, у яких спонтанна пологова діяльність розвивалася протягом 36-48 годин після дослідження.

Взаємозв'язок пропорцій вивчених біорегуляторів процесів підготовки організму до пологів підкреслювався результатами проведеного кореляційного аналізу. Виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок між рівнем релаксину і матриксних металопротеїназ ( $r = 0,78$ ), а також тенденцію до позитивної кореляції між їх вмістом і вивченими цитокінами.



**Рис. 3. Вміст протизапальних цитокінів у периферичній крові обстежених вагітних**

Таким чином, результати дослідження дозволяють виявити найбільш прогностично значимі молекулярні предиктори, що характеризують процеси підготовки організму до пологів, до яких можна віднести «гормон пологів» релаксин, а також імунні механізми регуляції дозрівання шийки матки перед пологами. Підвищені концентрації цього гормону в сироватці периферичної крові у вагітних з зрілою шийкою матки напередодні пологів і виявлена кореляційна взаємозв'язок з рівнем змісту матриксних металопротеїназ дозволяють розцінювати релаксин як позитивний регулятор вироблення основних типів ММП, які впливають на колаген І типу. Така позитивна регуляція ММП-1 і ММП-9 через підвищених рівнів релак-

сину може мати унікальне значення для розвитку процесів ре моделювання сполучної тканини шийки матки.

З огляду на дані літератури про роль фагоцитарних клітин, інфільтруючих тканину шийки матки і продукованих ними цитокінів в процесі підготовки шийки матки до пологів [26,27], отримані в результаті дослідження дані дозволяють говорити про те, що зміни активності циркулюючого пулу нейтрофілів регулює деградацію колагену, як важливого структурного компонента позаклітинного матриксу тканин шийки матки, що визначають її зрілість. Прогресивне підвищення сироваткового вмісту основних видів прозапальних цитокінів у міру підготовки до пологів мабуть веде до зростання протеолітичної активності периферичних імунних клітин, що в підсумку визначає зміни генного остова шийки матки за рахунок посилення вироблення ММП. Пацієнтки, що мають «зрілу» шийку матки мали високі рівні основних прозапальних цитокінів та активованих регуляторних матриксних металопротеїназ у сироватці крові і навпаки відсутність готовності шийки матки до пологів характеризувався достовірно меншими показниками, що дозволяє визначити імовірно високу прогностичну цінність даних імунних маркерів, щодо своєчасного настання спонтанних пологів, а також ефективності преіндукції і індукції пологової діяльності.

### Висновки

Релаксин є важливим фактором в підготовці організму вагітної до пологів, прогресивне збільшення сироваткового вмісту релаксину, мабуть є одним з механізмів, що регулюють продукцію протеолітичних ферментів, матриксних металопротеїназ, наприкінці гестаційного процесу.

Процеси ремоделювання шийки матки перед пологами проявляються максимальними значеннями сироваткового вмісту прозапальних цитокінів, а також матриксних металопротеїназ у жінок зі зрілою шийкою матки, характеризуються посиленням протеолітичної активності периферичних нейтрофілів.

Досліджені фактори можуть служити надійними імунобіологічними маркерами предикторів настання пологів, а також ефективності комплексних терапевтичних заходів по індукції пологів

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

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

### Література

1. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ, Жук СИ, Прядко НГ. Современные подходы к преиндукции и индукции родов, основанные на доказательствах. Здоровье женщины. 2016;3:24-8.
2. World Health Organization DoRHAR. WHO recommendations for induction of labour [Internet]. 2011[update 2018; cited 2020 May 15]. Available from: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241501156/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241501156/en/)
3. Menon R, Torloni MR, Voltolini C, Torricelli M, Meriardi M, Betrán AP, et al. Biomarkers of spontaneous preterm birth: an overview of the literature in the last four decades. *Reprod Sci.* 2011;18(11):1046-70, doi:10.1177/1933719111415548.
4. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev.* 2004;25(2):205-34, doi:10.1210/er.2003-0013.
5. Goldsmith LT, Weiss G, Palejwala S, Plant TM, Wojtczuk A, Lambert WC, et al. Relaxin regulation of endometrial structure and function in the rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(13):4685-9. doi:10.1073/pnas.0400776101.
6. Weiss G, Goldsmith LT. Mechanisms of relaxin-mediated premature birth. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1041:345-50, doi:10.1196/annals.1282.055.

7. Zhao L, Samuel CS, Tregear GW, Beck F, Wintour EM. Collagen studies in late pregnant relaxin null mice. *Biol Reprod.* 2000;63(3):697-703. doi:10.1095/biolreprod63.3.697.
8. Luque EH, Muñoz de Toro MM, Ramos JG, Rodriguez HA, Sherwood OD. Role of relaxin and estrogen in the control of eosinophilic invasion and collagen remodeling in rat cervical tissue at term. *Biol Reprod.* 1998;59(4):795-800. doi:10.1095/biolreprod59.4.795.
9. Curry Jr TE, Osteen KG. The Matrix Metalloproteinase System: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev.* 2003;24(4):428-65. doi:10.1210/er.2002-0005.
10. Uzui H, Lee JD, Shimizu H, Tsutani H, Ueda T. The role of protein-tyrosine phosphorylation and gelatinase production in the migration and proliferation of smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2000;149(1):51-9. doi:10.1016/s0021-9150(99)00295-6.
11. Никитина ЛА, Демидова ЕМ, Радзинский ВЕ, Демидов БС, Самоходская ЛМ. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. *Акушерство и гинекология.* 2007;3:5-10.
12. Winkler M, Rath W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *J Perinat Med.* 1999;27(1):45-60. doi:10.1515/jpm.1999.006.
13. Кореновский ЮВ, Синельникова ЛМ, Фильчакова ОН, Шабалина ЮВ, Ершова ЕГ, Фадеева НИ, и др. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;5(Ч 2):146-9.
14. Stjernholm-Vladic Y, Stygar D, Mansson C, Masironi B, Akerberg S, Wang H, et al. Factors involved in the inflammatory events of cervical ripening in humans. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2004[cited 2020 Apr 29];2:74. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-2-74> doi: 10.1186/1477-7827-2-74.
15. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod.* 2003;9(1):41-5. doi:10.1093/molehr/gag001.
16. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition- a review. *Placenta.* 2003;24(Suppl A):S33-46. doi:10.1053/plac.2002.0948.
17. Bowen JM, Chamley L, Keelan JA, Mitchell MD. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition. *Placenta.* 2002;23(4):257-73. doi:10.1053/plac.2001.0782.
18. Gustafsson C, Hummerdal P, Matthiesen L, Berg G, Ekerfelt C, Ernerudh J. Cytokine secretion in decidual mononuclear cells from term human pregnancy with or without labour: ELISPOT detection of IFN-gamma, IL-4, IL-10, TGF-beta and TNF-alpha. *J Reprod Immunol.* 2006;71(1):41-56. doi:10.1016/j.jri.2005.12.009.
19. Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(2):107-19. doi:10.1159/000024441.
20. Mitchell MD, Goodwin V, Mesnage S, Keelan JA. Cytokine-induced coordinate expression of enzymes of prostaglandin biosynthesis and metabolism: 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA).* 2000;62(1):1-5. doi: 10.1054/plef.1999.0117.
21. Kameda T, Matsuzaki N, Sawai K, Okada T, Saji F, Matsuda T, et al. Production of interleukin-6 by normal human trophoblast. *Placenta.* 1990;11(3):205-13. doi:10.1016/s0143-4004(05)80266-8.
22. Gomez-Lopez N, Laresgoiti-Servitje E, Olson DM, Estrada-Gutiérrez G, Vadillo-Ortega F. The role of chemokines in term and premature rupture of the fetal membranes: a review. *Biol Reprod.* 2010;82(5):809-14. doi: 10.1095/biolreprod.109.080432.
23. Pu J, Zeng WY. Gene polymorphism of tumor necrosis factor-alpha promoter region in -308 site and premature births in Chinese Han populations. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007;38(6):984-6.
24. Kumar D, Fung W, Moore RM, Pandey V, Fox J, Stetzer B, et al. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal membranes. *Biol Reprod.* 2006;74(1):29-34. doi:10.1095/biolreprod.105.045328.
25. Dubicke A, Fransson E, Centini G, Andersson E, Byström B, Malmström A, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. *J Reprod Immunol.* 2010;84(2):176-85. doi:10.1016/j.jri.2009.12.004.
26. Winkler M, Fischer DC, Ruck P, Horny HP, Kemp B, Rath W. Cytokine concentrations and expression of adhesion molecules in the lower uterine segment during parturition at term: relation to cervical dilatation and duration of labor. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1998;202(4):172-5.
27. Maul H, Mackay L, Garfield RE. Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):551-63. doi:10.1097/00003081-200609000-00015.

**РЕЛАКСИН И ИММУННЫЕ ФАКТОРЫ КАК  
ПРЕДИКТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ  
К РОДАМ**

*Н.А. Щербина, Н.В. Шелест*

**Харьковский национальный медицинский  
университет МОЗ Украины  
(г. Харьков, Украина)**

**RELAXIN AND IMMUNE FACTORS  
AS PREDICTORS OF BIOLOGICAL PREPARATION  
FOR LABOUR**

*N.O. Shcherbina, N.V. Shelest*

**Kharkiv National  
Medical University  
(Ministry of Health of Ukraine)**

**Резюме**

**Вступление.** Биологическая готовность к родам играет значимую роль в обеспечении нормального течения спонтанных родов, а также определяет критерии преиндукции и индукции родов при наличии определенных патологических акушерских ситуаций. Исследованиями последних десятилетий установлено, что роды являются результатом сложного взаимодействия между факторами матери и плода, которые способствуют созреванию шейки матки и сокращению миометрия, это обуславливает необходимость поиска предикторных маркеров, способствуют ранней идентификации угрожающих состояний и способных повысить точность прогнозирования.

Таким предиктором может стать гормон релаксин, вни-

**Summary**

**Introduction.** Biological preparedness for childbirth plays an important role in ensuring the normal course of spontaneous labour, as well as determining the criteria for preinduction and induction of labour with obstetrics pathologies. Recent studies have shown that labour involves a complex interaction between maternal and fetal factors that contribute to cervical maturation and myometrial contraction. In its turn it prompts the search for predictors that allow early identification of pathologies and improve the prognosis.

The Relaxin hormone may function as one of the aforementioned predictors due to the emerging evidence for its involvement in the pathogenesis of abortion. Studies show that Relaxin plays a key role in the adaptation of a female



мание к которому обусловлено доказательствами его причастности к патогенезу прерывания беременности. Данные различных авторов показывают, что важная роль, которую этот гормон играет в адаптации материнского организма к родам, заключается в реализации его биологических эффектов за счет преобразования органов-мишеней, прежде всего шейки матки путем регуляции процессов деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса через активацию протеолитических ферментов, к которым относятся матриксные металлопротеиназы (ММП). При этом необходимо учитывать, что созревание и ремоделирование шейки матки прежде всего результат сложного комплекса как эндокринных, так и иммунных взаимодействий, и одним из механизмов этого процесса является ее инфильтрация клетками лейкоцитарного ряда накануне родов и именно тканевые гранулоциты представляют источник растущего синтеза провоспалительных цитокинов, рядом с релаксином является важным регулятором продукции матриксных металлопротеиназ.

Таким образом несомненный интерес вызывают вопросы изучения взаимосвязи регуляторных возможностей релаксину с системной продукцией цитокинов и особенностями протеолитической активности нейтрофилов на разных этапах созревания шейки матки.

**Цель исследования** - установить новые прогностические критерии созревания шейки матки путем изучения взаимосвязи релаксину, цитокинов и их роли в системных механизмах регуляции активности протеолитических ферментов.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 69 беременных на сроке беременности 38-40 недель. Обследованы женщины были разделены на 3 клинические группы при поступлении в стационар в зависимости от степени зрелости шейки матки. Степень зрелости шейки матки оценивалась по шкале EH Bishop. Группу I составили 23 пациентки с зрелой шейкой матки (9-13 баллов), группу II - 21 беременная с недостаточно зрелой шейкой матки (6-8 баллов), группу III - 25 беременных с незрелой шейкой матки (0-5 баллов). Контрольную группу составили 15 первобеременных при сроке беременности 35-36 недель до начала физиологических процессов ремоделирования тканей шейки матки к родам, у которых не было признаков угрожающих преждевременных родов и сопоставимых с женщинами I, II и III групп по анамнезу и соматическим данными.

Всем беременным проводили стандартизованное клиническое обследование, иммунологические исследования - изучение сывороточной концентрации цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$ , ММП-1 и ММП-9 и уровню релаксину определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов. Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программы «STATISTICA-6». Достоверность различий рассчитывали по t-критерию Стьюдента. Между полученными показателями определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования.** Средний возраст обследованных беременных составил 25,7 (18-33) лет. Все пациентки обследованных групп были сопоставимы и между собой по возрасту, особенностям половой и менструальной функции ( $p \leq 0,05$ ).

Что касается концентрации релаксина в сыворотке крови обследованных беременных, как показали проведенные исследования, низкий уровень встречался в группе женщин с незрелой или недостаточно зрелой шейкой матки и составил  $189,7 \pm 34,6$  пг/мл, и  $208,9 \pm 27,6$  пг/мл, что позволяет расценивать содержание сывороточного релаксина как возможный предиктор биологической готовности организма к родам, очевидно содержание релаксина может служить прогностическим маркером эффективности индукции и преиндукции родов.

Приведенные данные показывают, что в группе женщин с «зрелой» шейкой матки уровень матриксных металлопротеиназ ММП-9 и ММП-1 был максимальным и в среднем в 1,8 раза превышал аналогичный показатель в группе с незрелой шейкой матки, таким образом в процессе созревания шейки матки происходит достоверное увеличение концентрации матриксных металлопротеиназ периферийными нейтрофилами с постепенным повышением их протеолитической активности.

Приведенные данные показывают, что в группе женщин

body by targeting the cervix among other organs. Relaxin acts on the cervix by degrading extracellular matrix components through activation of proteolytic enzymes, known as matrix metalloproteinases (MMPs). Remodeling of the cervix is a combination of endocrine and immune interactions. One of the hallmarks of cervix remodeling is infiltration of leukocytes prior to labour. These tissue granulocytes become the source of proinflammatory cytokines that upregulate MMPs. Relaxin controls the local inflammatory response by modulating matrix metalloproteinases.

Thus, understanding the regulatory role of Relaxin in systemic production of cytokines and its effect on neutrophils at different stages of cervical maturation is of great interest.

**Aim:** characterise the interplay between Relaxin, cytokines and their joint role in regulation of proteolytic enzymes to establish new criteria for prognosis of cervical maturation.

**Materials and methods.** 69 pregnant women of gestational age 38-40 weeks were examined. The examined women were divided into 3 clinical groups, depending on the degree of cervix maturity at the time of hospitalisation. The degree of cervix maturity was assessed by the EH Bishop scale. Group I consisted of 23 patients with a mature cervix (9-13 points), group II included 21 pregnant women with an immature cervix (6-8 points), group III contained 25 pregnant women with a completely immature cervix (0-5 points). The control group consisted of 15 women of gestational age 35-36 weeks, who were pregnant for the first time. Women of the control group were examined prior to the start of physiological processes of remodeling of cervical tissues before labour and displayed no signs of premature labour. Control group was compared to women from the I, II and III groups by disease history and somatic data.

All pregnant women underwent standardized clinical examination and immunological testing. Serum concentration of cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$ , MMP-1 and MMP-9, and Relaxin levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial kits. Statistical analysis of the results was performed using the program "STATISTICA-6". Statistical significance was calculated by Student's t-test. Spearman's rank correlation coefficient was determined between the obtained parameters. The differences were considered accurate with a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results.** The average age of the examined pregnant women was 25 years 7 months (18-33). All patients of the examined groups could be compared to each other by their age, genital features and menstrual function ( $p \leq 0.05$ ).

The study has shown that the lowest serum concentration of Relaxin was found in women with immature or completely immature cervix, which accounted to  $189.7 \pm 34.6$  pg / ml and  $208,9 \pm 27.6$  pg / ml, respectively. This suggests that serum concentration of Relaxin could serve as a possible predictor of biological readiness of the body for labour. Furthermore, serum Relaxin concentration can serve as a prognostic marker of the effectiveness of induction and preinduction of labour.

The data presented shows that women with mature cervix display maximum levels of matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-1. Specifically, the concentration was 1.8 times higher than in the group of women with immature cervix. Thus, maturation of the cervix uterus involves a significant increase in the concentration of matrix metalloproteinases by peripheral neutrophils with a gradual increase in their proteolytic activity.

Our study showed that high serum concentrations of the proinflammatory cytokines in pregnant women with a mature cervix before labour were higher compared to women with an immature or completely immature cervix. The interplay between proinflammatory cytokines and other modulators presented here during the preparation of the body for labour was evident from the observed correlation. We observed a strong correlation between the level of Relaxin and matrix metalloproteinases ( $r = 0,78$ ), as well as positive correlation between their content and the cytokines of interest.

**Conclusion.** The study allowed to identify the most prognostically significant molecular predictors that characterize the body's preparation for labour, which include the "birth hormone" Relaxin. Furthermore, our analysis implicates immune mechanisms in regulating cervical maturation before labour.

**Key words:** Biological Preparation for Labour; Mature Cervix; Relaxin; Cytokines.



с «зрелой» шейкой матки уровень матриксных металлопротеиназ ММП-9 и ММП-1 был максимальным и в среднем в 1,8 раза превышал аналогичный показатель в группе с незрелой шейкой матки, таким образом в процессе созревания шейки матки происходит достоверное увеличение концентрации матриксных металлопротеиназ периферийными нейтрофилами с постепенным повышением их протеолитической активности. Наши исследования касались показали высокие концентрации изученных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови беременных с зрелой шейкой матки накануне родов по сравнению с женщинами с незрелой или недостаточно зрелой шейкой матки. Взаимосвязь пропорций изученных биорегуляторов процессов подготовки организма к родам подчеркивалась результатами проведенного корреляционного анализа. Выявлена тесная прямая корреляционная связь между уровнем релаксину и матриксных металлопротеиназ ( $r = 0,78$ ), а также тенденцию к положительной корреляции между их содержанием и изученными цитокинами.

**Выводы.** Таким образом результаты исследования позволяют выявить наиболее прогностически значимые молекулярные предикторы, характеризующие процессы подготовки организма к родам, к которым можно отнести «гормон родов» релаксин, а также иммунные механизмы регуляции созревания шейки матки перед родами.

**Ключевые слова:** биологическая готовность к родам; зрелая шейка матки; релаксин; интерлейкины.

**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:** 61022, Україна, Харків, пр-т Науки, 4.

**Контактний телефон:** +38 (067) 5773031.

**E-mail:** hnm\_u\_akusherstvo1@ukr.net

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

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/K-8872-2017>

**Ідентифікатор Scopus:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701819770>

**Шелест Наталія Валеріївна** – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету МОЗ України (м. Харків, Україна).

**Контактна адреса:** 61022, Україна, Харків, пр-т Науки, 4.

**Контактний телефон:** +38 (067) 5773031.

**E-mail:** hnm\_u\_akusherstvo1@ukr.net

**Контактная информация:**

**Щербина Николай Александрович** - д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины (г. Харьков, Украина).

**Контактный адрес:** 61022, Украина, Харьков, пр-т Науки, 4.

**Контактный телефон:** +38 (067) 5773031.

**E-mail:** hnm\_u\_akusherstvo1@ukr.net

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

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/K-8872-2017>

**Идентификатор Scopus:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701819770>

**Шелест Наталия Валерьевна** – аспірант кафедри акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины (г. Харьков, Украина).

**Контактный адрес:** 61022, Украина, Харьков, пр-т Науки, 4.

**Контактный телефон:** +38 (067) 5773031.

**E-mail:** hnm\_u\_akusherstvo1@ukr.net

**Contact Information:**

**Mykola Shcherbyna** – MD, Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology №1 Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

**Contact Address:** Pr-t Nauki, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 5773031

**E-mail:** hnm\_u\_akusherstvo1@ukr.net

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

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/K-8872-2017>

**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701819770>

**Nataliia Shelest** – Phd student, Department of obstetrics and gynecology №1 Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

**Contact Address:** Pr-t Nauki, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 5773031

**E-mail:** hnm\_u\_akusherstvo1@ukr.net

УДК: 618.14+618.15+616.61)-007.24-07-08  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.8

## СИНДРОМ ХЕРЛІНА-ВЕРНЕРА-ВУНДЕРЛІХА – ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНІ ПІДХОДИ

*Н.С. Вереснюк, В.І. Пирогова,  
А.Й. Наконечний*

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

### **Резюме**

**Вступ.** Синдром Херліна-Вернера-Вундерліха – комплексна аномалія розвитку жіночої сечостатевої системи, яка включає подвоєння матки, повздожню перегородку піхви з обструкцією однієї її половини та іпсилатеральну агенезію нирки. Точна поширеність даного синдрому невідома, однак окремі публікації свідчать про те, що частота даної патології коливається від 0,16 до 10% серед усіх аномалій розвитку жіночих статевих органів.

**Клінічний випадок.** В статті презентовано клінічний випадок 14-річної пацієнтки із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха, який був вчасно діагностований та хірургічно пролікований, обговорено діагностичні підходи та лікування. Пацієнтка скаржилась на прогресуючу дисменорею з віку менархе впродовж 6 місяців, яка ставала нестерпною і не проходила після прийому симптоматичної терапії. При проведенні ультразвукового обстеження органів малого тазу та нирок було діагностовано поєднану аномалію розвитку сечостатевої системи: подвоєння матки, правобічний гематокольпос та гематоцервікс, агенезія правої нирки. Магнітно-резонансна томографія органів малого тазу та черевної порожнини підтвердила наявність у пацієнтки синдрому Херліна-Вернера-Вундерліха. Проведено висічення повздожньої перегородки піхви з утворенням єдиної піхви. Під час висічення перетинки зі “сліпої” правої піхви виділилось біля 200 мл густої, темної крові. Жодних інтраопераційних та післяопераційних ускладнень не було. Пацієнтку на 5-ту добу в задовільному стані виписано додому. Через 12 днів після виписки зі стаціонару у пацієнтки розпочалася чергова менструація, яка тривала 6 днів, і пройшла безболісно. Будь-яких інших скарг пацієнтка не висловлювала.

**Висновки.** Рання діагностика синдрому Херліна-Вернера-Вундерліха та його хірургічна корекція дасть змогу попередити виникнення серйозних гінекологічних ускладнень. В діагностиці даного синдрому визначальну роль відіграє поєднане використання експертного ультразвукового обстеження та магнітно-резонансної томографії. Запорукою успіху у веденні пацієнток із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха є злагоджена робота мультидисциплінарної команди із залученням дитячого гінеколога, уролога, рентгенолога, спеціаліста ультразвукової діагностики та анестезіолога. У випадках внутрішньоутробної діагностики агенезії одної нирки чи іншої патології розвитку нирок у плодів жіночої статі слід в подальшому до настання віку менархе провести диференційну діагностику з синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха.

**Ключові слова:** синдром Херліна-Вернера-Вундерліха; гематокольпос; дисменорея; агенезія нирки.

### **Вступ**

Синдром Херліна-Вернера-Вундерліха – комплексна аномалія розвитку жіночої сечостатевої системи, яка найчастіше включає тріаду анатомічних порушень: подвоєння матки, повздожню перетинку піхви з обструкцією однієї її половини та іпсилатеральну агенезію нирки. Даний синдром зустрічається відносно рідко, тому точна його поширеність невідома, однак окремі публікації вказують на те, що частота даної патології коливається від 0,16 до 10% серед усіх аномалій розвитку жіночих статевих органів [1, 2]. Етіопатогенез даного синдрому вивчений не достатньо, залежить від множинних епігенетичних факторів, які впливають на ембріологічний розвиток сечостатевої системи, що формується з мюлерових (парамезонефральних) та вольфових (мезонефральних) протоків [3, 4].

Діагностика синдрому Херліна-Вернера-Вундерліха ускладнюється тим, що він презентується різноманітними неспецифічними клінічними проявами, які найчастіше з'являються незадовго після настання менархе [4, 5]. Тому зазвичай з моменту народження дівчинки до встановлення діагнозу проходить весь період дитинства та препубертату. Проте описано декілька випадків діагностики синдрому Херліна-Вернера-Вундерліха

пренатально та в ранньому неонатальному періоді [6, 7]. Сучасні можливості пренатальної діагностики за останні роки значно збільшились, і діагностика ниркової патології у плода завдяки ультразвуковим апаратам експертного класу суттєво покращилась. Тому виявлення аномалії розвитку нирок у плодів жіночої статі вимагає в подальшому підтвердити або спростувати наявність у них синдрому Херліна-Вернера-Вундерліха чи інших аномалій розвитку жіночих статевих органів.

Ведучими симптомами при синдромі Херліна-Вернера-Вундерліха є дисменорея та наростаючий тазовий біль, який посилюється після кожної наступної менструації [8, 9, 10, 11].

Клініка даної аномалії розвитку сечостатевої системи зумовлена головним чином наявністю повздожньої перетинки піхви, яка спричиняє облітерацію однієї її половини з вторинним розвитком гематокольпосу та гематометри, що в свою чергу створює передумови для розвитку подальших ускладнень [8, 10, 12]. Однак нещодавно з'явилися наукові публікації, які повідомляють про те, що у частини жінок спостерігається неповна перегородка піхви і, відповідно, неповна геміобструкція [13, 14]. У таких пацієнток “сліпа” половина піхви частково має сполучення з контр-

алатеральною, що відображається на клінічній картині, і може відтермінувати діагностику [15, 16]. Пізня ж верифікація синдрому Херліна-Вернера-Вундерліха може спричинити розвиток ряду ускладнень: ендометріозу, піокольпосу, піометри, піосальпінксу з виникненням безпліддя та невиношування вагітності в подальшому [2, 5, 17, 18]. Ghouloum та спів. (2006) повідомляють, що у 2 пацієнок із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха перебіг захворювання ускладнився інтраабдоминальним абсцесом [11].

Незважаючи на те, що класичний варіант синдрому Херліна-Вернера-Вундерліха включає в себе наявність односторонньої ниркової агенезії зі сторони вагінальної обструкції, нерідко зустрічається дисплазія або полікістоз нирки з протилежної сторони. Крім того описані випадки ектопічного чи подвоєного сечовода [2, 19, 20]. Наявність вродженої аномалії сечовидільної системи збільшує ризик виникнення порушення функції нирок та рецидивуючих запальних захворювань, тому пацієнтки з синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха повинні бути проконсультовані урологом [19, 20].

Ретельно зібраний анамнез, гінекологічний огляд, ультразвукове обстеження органів малого тазу та нирок значною мірою допомагає у встановленні діагнозу, однак наявність гематокольпосу часто змінює анатомію органів малого тазу, що створює певні труднощі для спеціаліста ультразвукової діагностики [16]. Тому для встановлення остаточного діагнозу рекомендоване проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ), перевагу віддають другій фазі менструального циклу, коли покращується диференціація між ендометрієм. Окрім аномалій жіночих статевих органів МРТ допомагає в діагностиці аномалій розвитку нирок, зокрема дистопії чи ектопії нирки [19, 21, 22]. Тому даний метод обстеження особливо інформативний в діагностиці комплексних аномалій сечостатевої системи.

Операцією вибору в лікуванні пацієнок із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха є резекція перегородки піхви в пубертатному періоді [23, 24]. У випадку розвитку ускладнень (ендометріоз, гематосальпікс, піосальпікс тощо) проводять лапароскопічне лікування виявленої патології [14]. Слід зазначити, що вагітність настає у 84,8% пацієнок із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха [14]. Однак часто виношування такої вагітності перебігає з різноманітними акушерськими ускладненнями [14, 25], тому заслуговує на особливу увагу зі сторони акушер-гінекологів та урологів.

Ми презентуємо клінічний випадок 14-річної дівчинки із синдромом Херліна-Вернера-Вундерліха, який був вчасно діагностований та хірургічно пролікований завдяки злагодженому мультидисциплінарному підходу.

### Клінічний випадок

Пацієнтка Х., 14 років скерована у Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення для консультації гінеколога зі скаргами на наростаючий впродовж 6 місяців, циклічний біль в правій здухвинній ділянці без іррадіації, чітко пов'язаний з менструацією, який вперше з'явився

з віку менархе. Соматичний анамнез пацієнтки не обтяжений, захворювань сечовидільної системи, травм та операцій не було. Менархе – 6 місяців тому (січень 2020 року), менструальний цикл регулярний, менструації по 7 днів через 28-30 днів, болючі. За шкалою ВАШ 10 балів, в зв'язку з чим приймала но-шпу та спазмалгон, після чого наставало не значне полегшення. Після останньої менструації біль став нестерпним.

Дівчинка – єдина дитина в сім'ї, яка народилась від першої доношеної вагітності. Вагітність протікала без ускладнень, однак на ранньому терміні (2-3 тижні вагітності) мамі було проведено рентгенологічне дослідження нижньої щелепи. Дитина росла і розвивалась нормально, у психомоторному розвитку не відставала. На момент обстеження її ріст був 158 см, вага 43 кг, індекс маси тіла 17,2 кг/м<sup>2</sup>. В загальному аналізі сечі та загальному аналізі крові пацієнтки суттєвих змін не було.

При проведенні ультразвукового обстеження органів малого тазу по місцю проживання відхилень в будові матки та яєчників виявлено не було, однак в малому тазу, до заду від сечового міхура діагностовано рідинний утвір 118x74 мм. При ультрасонографії сечовидільної системи діагностовано побільшену в розмірах ліву нирку, праву нирку в типовому місці не виявлено, у зв'язку з чим пацієнтку було скеровано в урологічне відділення КНП "Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова". Пацієнтка консультована урологом (агенезія правої нирки), дитячим гінекологом.

При гінекологічному огляді: зовнішні статеві органи розвинуті правильно, по жіночому типу, виділення з піхви слизові. Ректально: в порожнині малого тазу, більше справа, пальпується болючий утвір приблизними розмірами 10x6 см, еластичної консистенції.

При проведенні ультразвукового обстеження органів малого тазу та нирок на ультразвуковому апараті експертного класу (GE Voluson E8 EXPERT, США) з використанням трансабдоминального датчика було діагностовано поєднану аномалію розвитку сечостатевої системи: подвоєння матки, правобічний гематокольпос та гематоцервікс, агенезія правої нирки. Розміри правої матки 40x25x38 мм, лівої – 35x23x30 мм, шийка лівої матки 28x15мм, шийка правої матки разом з піхвою представлена гіпоехогенним утвором з дрібнодисперсним вмістом, розмірами 105x69x80 мм (рис.1).

Для остаточної верифікації діагнозу пацієнтці було проведено МРТ органів малого тазу та черевної порожнини (рис.2, 3), яка підтвердила діагноз – синдром Херліна-Вернера-Вундерліха. При МРТ виявлено наявність єдиної лівої нирки та дві окремі матки, права нирка в місці типового розташування відсутня (рис.2). Відповідно до класифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів ESHRE/ESGE 2013 року синдром Херліна-Вернера-Вундерліха класифікують як U3bC2V2 [26].

Права матка має сполучення з правобічним гематокольпосом, який сформувався внаслідок "сліпої" повздожньої перетинки піхви, що перешкоджає нормальному відтоку менструальної крові (рис. 3). Наш випадок синдрому Херліна-Вернера-Вундерліха демонструє наявність правобічної геміобструкції піхви та ниркової агенезії. За да-

ними Tong J. та спів. (2013р.) саме такий варіант даної аномалії розвитку сечостатевої системи зустрічається у 60% пацієток [14], у публікації

Fedele L. та спів. (2013) відсоток таких пацієток складає 60,9 [27], лівобічний гемігематокольпос та агенезія нирки зліва спостерігаються рідше.



Рис.1. Ультразвукова картина демонструє праву матку, порожнина якої сполучається з правобічним гематокольпосом, та ліву матку.



Рис. 2. МРТ картина, яка демонструє відсутність правої нирки (T2 зважене зображення, коронарний зріз)

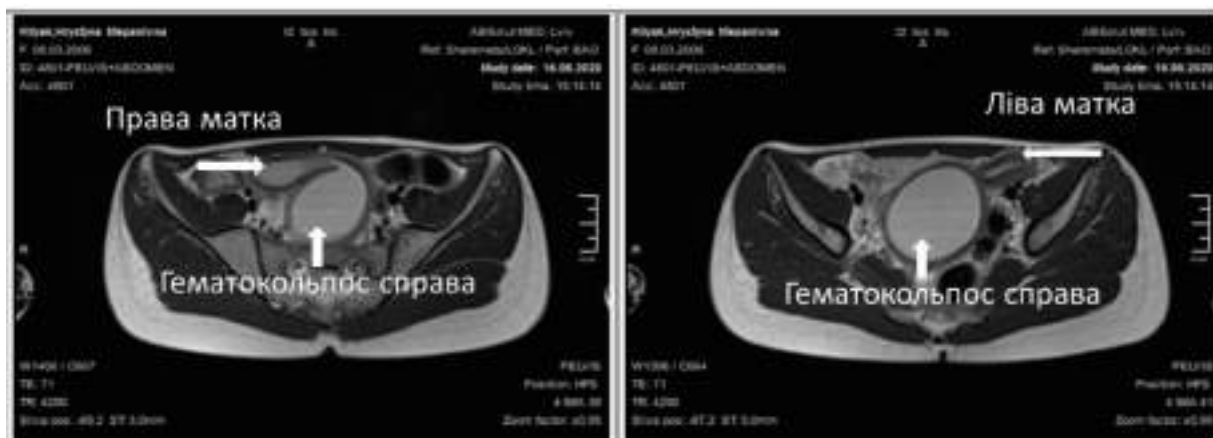


Рис. 3. МРТ картина, яка демонструє наявність двох окремих маток, порожнина правої матки сполучається з правобічним гематокольпосом (T2 зважене зображення, аксіальний зріз)



З метою корекції виявленої аномалії розвитку жіночих статевих органів шляхом створення умов для відтоку менструальної крові зі “сліпої” піхви, вирішено провести оперативне втручання в об’ємі: висічення повздожньої перетинки піхви з утворенням єдиної піхви. Операція була проведена під довшим наркозом. Під час висічення перетинки зі “сліпої” правої піхви виділилось біля 200 мл густої, темної крові (рис. 4), після чого було проведено її санацію фізіологічним розчином з бетадином у розведенні 1:1. Краї рани було обшито неперервним швом по Ревердену. Жодних інтраопераційних ускладнень не було.



**Рис. 4. Вміст правобічного гематокільпосу**

Після закінчення операції в піхву поставлено катетер Фолея №14 для подальшої атравматичної санації. Післяопераційний період протікав без ускладнень, пацієнтка отримувала Флуомізін по 1 вагінальній таблетці на ніч впродовж 6 днів. На 5-ту добу в задовільному стані виписана додому. Через 12 днів після виписки зі стаціонару

#### Література

1. Батырова ЗК, Уварова ЕВ, Кумыкова ЗХ, Чупрынин ВД, Кругляк ДА. Синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха: Почему важна своевременная диагностика? *Акушерство и гинекология*. 2020;1:178-83. doi:10.18565/aig.2020.1.178-183.
2. Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril*. 2007;87(4):918-22. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.015.
3. Aswani Y. Embryogenesis of vagina and embryopathogenesis of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Indian J Radiol Imaging*. 2016; 26(3):417-8. doi:10.4103/0971-3026.190411.
4. Nishu DS, Uddin MM, Akter K, Akter S, Sarmin M, Begum S. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome presenting with dysmenorrhea: a case report. *J Med Case Rep [Internet]*. 2019[cited 2020 May 12];13(1):323. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-019-2258-6> doi: 10.1186/s13256-019-2258-6.
5. Mittal R. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(2):128-30. doi: 10.1007/s13224-015-0707-8.
6. Костюков КВ, Подуровская ЮЛ, Кучеров ЮИ, Гус АИ. Пренатальная диагностика синдрома обструкции одного из удвоенных влагалищ в сочетании с ипсилатеральной аномалией почки. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:78-83.
7. Wu TH, Wu TT, Ng YY, Ng SC, Su PH, Chen JY, et al. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome consisting of uterine didelphys, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis in a newborn. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(1):68-71. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.11.014.
8. Aranke M, Nguyen KL, Wagner RD, Kauffman RP. Haematometocolpos and acute pelvic pain associated with cyclic uterine bleeding: OHVIRA syndrome. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2018[cited 2020 Jul 12];bcr2017223348. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2017-223348.long> doi: 10.1136/bcr-2017-223348.
9. Bhoil R, Ahluwalia A, Chauhan N. Herlyn Werner Wunderlich Syndrome with Hematocolpos: An Unusual Case Report of Full Diagnostic Approach and Treatment. *Int J Fertil Steril*. 2016;10(1):136-40. doi:10.22074/ijfs.2016.4779.
10. Piyas M, Khan I, Saldanha C. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome – a rare genitourinary anomaly in females: a series of four cases. *Polish Journal of Radiology [Internet]*. 2018[cited 2020 May 7];83:e306-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6323606/> doi:10.5114/pjr.2018.77026.

у пацієнтки розпочалася чергова менструація, яка тривала 6 днів, і пройшла безболісно. Будь-яких інших скарг пацієнтка не висловлювала.

#### Висновки:

1. Рання діагностика синдрому Херліна–Вернера–Вундерліха та його хірургічна корекція дасть змогу попередити виникнення серйозних гінекологічних ускладнень.
2. В діагностиці даного синдрому визначальну роль відіграє поєднане використання експертного ультразвукового обстеження та магнітно-резонансної томографії.
3. Запорукою успіху у веденні пацієнток із синдромом Херліна–Вернера–Вундерліха є злагоджена робота мультидисциплінарної команди із залученням дитячого гінеколога, уролога, рентгенолога, спеціаліста ультразвукової діагностики та анестезіолога.
4. У випадках внутрішньоутробної діагностики агенезії одної нирки чи іншої патології розвитку нирок у плодів жіночої статі слід в подальшому до настання віку менархе провести диференційну діагностику з синдромом Херліна–Вернера–Вундерліха.

#### Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження дадуть змогу покращити своєчасну діагностику та якість життя пацієнток з аномаліями розвитку органів сечостатевої системи, а також попередити можливі ускладнення. Дослідження проведено за згодою Комісії з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Відсутні.

11. Gholoum S, Puligandla PS, Hui T, Su W, Quiros E, Laberge JM. Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). *J Pediatr Surg*. 2006;41(5):987-92. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.021.
12. Rusda M, Umara A, Rambe AYM. Herlyn Werner Wunderlich Syndrome with Hematocolpos Symptom. *Open Access Maced J Med Sci [Internet]*. 2019[cited 2020 Apr 6];7(16):2679-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6876813/> doi: 10.3889/oamjms.2019.406.
13. Zhu L, Chen N, Tong JL, Wang W, Zhang L, Lang JH. New Classification of Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome. *Chin Med J*. 2015;128(2): 222-5. doi: 10.4103/0366-6999.149208.
14. Tong J, Zhu L, Lang J. Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121(2):173-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.11.023.
15. Raju R, Abuzeid OM, Bolonduro O, Akinpeloye A, Ashraf M, Abuzeid MI. Herlyn Werner Wunderlich Syndrome: Varying Presentations. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22(6S):S153. doi: 10.1016/j.jmig.2015.08.567.
16. Lee JM. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a mini-review. *Child Kidney Dis*. 2018;22(1): 12-6. doi: 10.33399/jkspn.2018.22.1.12.
17. Jung EJ, Cho MH, Kim DH, Byun JM, Kim YN, Jeong DH, et al. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: An unusual presentation with pyocolpos. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(4):374-7. doi:10.5468/ogs.2017.60.4.374.
18. Guducu N, Gonenc G, Isci H, Yigiter AB, Dunder I. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome-timely diagnosis is important to preserve fertility. *J Pediatr Adol Gynecol [Internet]*. 2012[cited 2020 May 19];25(5):e111-2. Available from: [https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188\(12\)00096-4/fulltext](https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188(12)00096-4/fulltext) doi: 10.1016/j.jpag.2012.05.013.
19. Santos XM, Dietrich JE. Obstructed hemivagina with ipsilateral renal anomaly. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(1):7-10. doi: 10.1016/j.jpag.2014.09.008.
20. Westland R, Kurvers RA, van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics [Internet]*. 2013[cited 2020 Jul 10];131(2):e478-85. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/131/2/e478.long> doi: 10.1542/peds.2012-2088.
21. Dias JL, Jogo R. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: pre- and post-surgical MRI and US findings. *Abdom Imaging*. 2015; 40(7):2667-82. doi: 10.1007/s00261-015-0421-0.
22. Yilmaz A, Yildiz AE, Fitoz S. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: Sonographic and magnetic resonance (MR) imaging findings of this rare urogenital anomaly. *Pol J Radiol [Internet]*. 2017[cited 2020 Jul 23]; 82:216-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402867/> doi: 10.12659/PJR.899889.
23. Munley JA, Taylor JA. Diagnosis and surgical management of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *JPS Case Reports [Internet]*. 2020[cited 2020 Apr 19];53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221357661930346X> doi:10.1016/j.epsc.2019.101364.
24. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Obstructive reproductive tract anomalies. *J Pediatric Adolesc Gynecol*. 2014;27(6):396-402. doi:10.1016/j.jpag.2014.09.001.
25. Cappello S, Piccolo E, Cucinelli F, Casadei L, Piccione E, Salerno MG. Successful preterm pregnancy in a rare variation of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth [Internet]*. 2018[cited 2020 May 19];18(1):498. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-018-2133-2> doi:10.1186/s12884-018-2133-2.
26. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2032-44. doi: 10.1093/humrep/det098.
27. Fedele L, Motta F, Frontino G, Restelli E, Bianchi S. Double uterus with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis: pelvic anatomic variants in 87 cases. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1580-3. doi:10.1093/humrep/det081.

#### СИНДРОМ ХЕРЛИНА-ВЕРНЕРА-ВУНДЕРЛИХА – ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

*Н.С. Вереснюк, В.И. Пирогова, А.Й. Наконечный*

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

#### Резюме

**Введение.** Синдром Херлина-Вернера-Вундерлиха – комплексная аномалия развития мочеполовой системы, которая включает удвоение матки, продольную перегородку влагалища с обструкцией одной ее половины и ипсилатеральную агенезию почки. Точная распространенность данного синдрома неизвестна, однако некоторые публикации свидетельствуют о том, что долей патологии колеблется от 0,16 до 10% среди всех аномалий развития женских половых органов.

Клинический случай. В статье представлен клинический случай 14-летней пациентки с синдромом Херлина-Вернера-Вундерлиха, который был вовремя диагностирован и хирургически пролеченный, обсуждены диагностические подходы и лечение. Пациентка жаловалась на прогрессирующую дисменорею с возрастающей менархе в течение 6 месяцев, которая становилась невыносимой и не проходила после приема симптоматической терапии. При проведении ультразвукового обследования органов малого таза и почек было диагностировано совмещенную аномалию развития моче-

#### HERLYN-WERNER-WUNDERLICH SYNDROME - DIAGNOSTIC-TREATMENT APPROACHES

*N. Veresnyuk, V. Pyrohova, A. Nakonechnyi*

Danylo Halytsky Lviv  
National Medical University  
(Lviv, Ukraine)

#### Summary

**Introduction.** Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome is a complex abnormality in the development of the female genitourinary system, which includes the uterus didelphys, the longitudinal septum of the vagina with obstruction of one half and ipsilateral agenesis of the kidney. The exact prevalence of this syndrome is unknown, but some publications indicate that the frequency of this pathology ranges from 0.16 to 10% among all female genital tract malformations.

**Clinical case.** The article presents a clinical case of a 14-year-old patient with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome, who was diagnosed and treated in time. Diagnostic approaches and treatment were also discussed. The patient complained about progressive dysmenorrhea from the age of menarche within 6 months, which became intolerable and did not pass after receiving symptomatic therapy. Ultrasound examination of the pelvis and kidneys revealed a combined anomaly of the genitourinary system: the uterus didelphys, right-sided hematocolpos and hemato cervix, agenesis of the right kidney. Magnetic resonance

половой системы: удвоение матки, правосторонний гематокольпос и гематоцервикс, агенезия правой почки. Магнитно-резонансная томография органов малого таза и брюшной полости подтвердила наличие у пациентки синдрома Херлина-Вернера-Вундерлиха. Проведено иссечение продольной перегородки влагалища с образованием единого влагалища. Во время иссечения перегородки "слепого" правого влагалища выделилось около 200 мл густой, темной крови. Никаких интраоперационных и послеоперационных осложнений не было. Пациентку на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии выписали домой. Через 12 дней после выписки из стационара у пациентки началась очередная менструация, которая длилась 6 дней, прошла безболезненно. Каких-либо других жалоб пациентка не высказывала.

**Выводы.** Ранняя диагностика синдрома Херлина-Вернера-Вундерлиха и его хирургическая коррекция позволит предупредить возникновение серьезных гинекологических осложнений. В диагностике данного синдрома определяющую роль играет сочетание использования экспертного ультразвукового обследования и магнитно-резонансной томографии. Залогом успеха в ведении пациенток с синдромом Херлина-Вернера-Вундерлиха является слаженная работа мультидисциплинарной команды с привлечением детского гинеколога, уролога, рентгенолога, специалиста ультразвуковой диагностики и анестезиолога. В случаях внутриутробной диагностики агенезии одной почки или иной патологии развития почек у плодов женского пола следует в дальнейшем до наступления возраста менархе провести дифференциальную диагностику с синдромом Херлин-Вернера-Вундерлиха.

**Ключевые слова:** синдром Херлина-Вернера-Вундерлиха; гематокольпос; дисменорея; агенезия почки.

**Контактна інформація:**

**Вереснюк Наталія Сергіївна** – к.мед.н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м.Львів, Україна).  
**Контактна адреса:** вул. Пекарська, 69, м.Львів, 79010, Україна.  
**Контактний телефон:** +380672574881  
**e-mail:** veresniuk@ukr.net  
**ORCID:** 0000-0001-5233-7105  
**Researcher ID (Web of Science):** Y-8949-2018

**Пирогова Віра Іванівна** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м.Львів, Україна).  
**Контактна адреса:** вул. Пекарська, 69, м.Львів, 79010, Україна.  
**Контактний телефон:** +380970514315  
**e-mail:** pyroh@mail.lviv.ua  
**ORCID:** 0000-0002-1205-6365

**Наконечний Андрій Йосифович** – д.мед.н., професор кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, проректор з наукової роботи (м.Львів, Україна).  
**Контактна адреса:** вул. Пекарська, 69, м.Львів, 79010, Україна.  
**Контактний телефон:** +380679018347  
**e-mail:** vrector\_science@meduniv.lviv.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1402-6642>

**Контактная информация:**

**Вереснюк Наталья Сергеевна** – к.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (г.Львов, Украина).  
**Контактный адрес:** ул. Пекарская, 69, г.Львов, 79010, Украина.  
**Контактный телефон:** +380672574881  
**e-mail:** veresniuk@ukr.net  
**ORCID:** 0000-0001-5233-7105  
**Researcher ID (Web of Science):** Y-8949-2018

**Пирогова Вера Ивановна** – д.мед.н., професор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (г.Львов, Украина).  
**Контактный адрес:** ул. Пекарская, 69, г.Львов, 79010, Украина.  
**Контактный телефон:** +380970514315  
**e-mail:** pyroh@mail.lviv.ua  
**ORCID:** 0000-0002-1205-6365

**Наконечный Андрей Иосифович** – д.мед.н., профессор кафедры детской хирургии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, проректор с научной работы (г.Львов, Украина).  
**Контактный адрес:** ул. Пекарская, 69, г.Львов, 79010, Украина.  
**Контактный телефон:** +380679018347  
**e-mail:** vrector\_science@meduniv.lviv.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1402-6642>

imaging of the pelvic organs and abdominal cavity confirmed that the patient had Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Excision of the longitudinal septum of the vagina with the formation of a single vagina was carried out. About 200 ml of thick, dark blood was released during the excision of the septum from the "blind" right vagina. There were neither intraoperative nor postoperative complications. The patient was discharged home in a stable condition on the 5th day. Twelve days after discharge from the hospital, the patient had their period that lasted for 6 days and was painless. The patient had no more complaints.

**Conclusions.** Early diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome and its surgical correction will prevent serious gynecological complications. The combined use of expert ultrasound and magnetic resonance imaging plays a decisive role in the diagnosis of this syndrome. The key to success in the management of patients with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome is the coordinated work of a multidisciplinary team with the involvement of a pediatric gynecologist, urologist, radiologist, ultrasound specialist and anesthesiologist. In cases of intrauterine diagnosis of agenesis of one kidney or other pathology of renal development in female fetuses, a differential diagnosis with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome should be made later before the onset of menarche.

**Key words:** Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome; Hematocolpos; Dysmenorrhea; Agnesis of the Kidney.

**Contact Information:**

**Nataliya Veresnyuk** – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).  
**Contact address:** Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine.  
**Contact phone:** +380672574881  
**e-mail:** veresniuk@ukr.net  
**ORCID:** 0000-0001-5233-7105  
**Researcher ID (Web of Science):** Y-8949-2018

**Vira Pyrohova** – M.D., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).  
**Contact address:** Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine.  
**Contact phone:** +380970514315  
**e-mail:** pyroh@mail.lviv.ua  
**ORCID:** 0000-0002-1205-6365  
**Andriy Nakonechnyi** – M.D., Professor of Department of Pediatric Surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).  
**Contact address:** Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine.  
**Contact phone:** +380679018347  
**e-mail:** vrector\_science@meduniv.lviv.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1402-6642>



## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.24-008.4-053.3-085.232:615.32.07  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.9

ЕКЗОГЕННІ СУРФАКТАНТИ  
ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ  
У ЛІКУВАННІ РЕСПІРАТОРНОГО  
ДИСТРЕС-СИНДРОМУ – ПОРІВНЯЛЬНІ  
СКЛАД, БІОФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

*Д.О. Добрянський*

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

**Резюме.** Респіраторний дистрес-синдром (РДС) залишається важливою причиною захворюваності та смертності передчасно народжених дітей в Україні та світі. Від моменту визначення нестачі сурфактанту як основної причини цього захворювання було досягнуто значного прогресу у вивченні структури і функції легеневої сурфактантної системи, а також можливостей створення й ефективного застосування препаратів екзогенного сурфактанту. Безпрецедентні багаторічні фундаментальні, експериментальні та клінічні дослідження забезпечили клінічну доступність численних препаратів екзогенного сурфактанту, використання яких на сьогодні вважається одним із стандартів неонатологічної допомоги незалежно від рівня розвитку країни. Однак, всі ці препарати є різними. Незважаючи на те, що всі сурфактанти, ліцензовані для клінічної практики, вірогідно зменшують летальність у недоношених новонароджених від РДС, вони відрізняються за фосфоліпідним та білковим складом, концентрацією фосфоліпідів, біофізичними властивостями, дозуванням, можливостями неінвазивного введення, практичністю застосування та клінічною ефективністю. Порівняльні клінічні дослідження засвідчили переваги порактанту-а, який може призначатись у дозі, що забезпечує отримання більшої кількості фосфоліпідів у меншому об'ємі препарату, містить більшу кількість сурфактант-специфічних білків (насамперед, SP-B) і ліцензований для введення менш інвазивним методом. Саме на імітацію цих властивостей покладають основні надії розробники синтетичних сурфактантів третьої генерації, які вже продемонстрували свою клінічну ефективність. Цей огляд представляє сучасні дані про структуру, склад і біофізичні властивості легеневого сурфактанту, подає порівняльну характеристику найбільш уживаних препаратів екзогенного сурфактанту тваринного походження і характеризує додаткові передумови ефективного застосування сурфактантної терапії.

**Ключові слова:** екзогенні сурфактанти тваринного походження; властивості; клінічна ефективність; респіраторний дистрес-синдром; недоношені немовлята.

Незважаючи на сучасні досягнення перинатальної медицини, респіраторний дистрес-синдром (РДС) залишається важливою причиною захворюваності та смертності передчасно народжених дітей в Україні та світі. Частота цього захворювання обернено пропорційна гестаційному віку і зменшується від 60-90% у найбільш незрілих новонароджених (термін гестації  $\leq 28$  тиж) до 30% у дітей, народжених між 28 і 34 тиж. гестації, і 5% – пізніше 34 тиж. [1, 2]. Нестачу легеневого сурфактанту як первинну причину розвитку РДС встановлено лише наприкінці 50-х років минулого століття [1]. Завдяки найновішим фундаментальним досягненням у вивченні механізмів синтезу, секреції, метаболізму та функції легеневого сурфактанту визначено важливу роль їх порушень у патогенезі не лише РДС, але й інших гострих і хронічних захворювань легень новонароджених [2,3,4,5,6]. Всебічне вивчення складу та функціональної організації сурфактантної системи легень стало передумовою створення ефективних препаратів екзогенного сурфактанту [7]. Без перебільшення можна сказати, що початок використання екзогенного сурфактанту у лікуванні та профілактиці РДС став однією з найвидатніших подій у розвитку неонатології загалом. Жоден з інших медикаментозних препаратів, що застосовуються у новонароджених, не досліджували так ретельно, як екзогенний сурфактант. У понад 40 контрольованих рандомізованих досліджень, що

виконувались на різних континентах, були залучені близько 12 тисяч новонароджених дітей. Впровадження сурфактантної профілактики і терапії РДС у широку клінічну практику, починаючи з 1989 р., забезпечило вірогідне зменшення не лише неонатальної смертності, а і загального показника смертності немовлят у різних країнах світу [7]. Наприклад, від'ємна динаміка показника смертності немовлят на 8,5 % у 1989 р. і на 6,3 % у 1990 р. у США була пов'язана з меншою кількістю випадків смерті недоношених немовлят саме від РДС [8].

Після десятиліття масштабних досліджень й інтенсивної клінічної практики, на межі століть було встановлено, що для немовлят масою тіла більше 750 г профілактичне та лікувальне застосування препаратів екзогенного сурфактанту відразу після народження або після встановлення діагнозу РДС вірогідно зменшує летальність, потребу штучної вентиляції легень (ШВЛ) і частоту синдромів витоку повітря (насамперед, пневмотораксу). Було також доведено, що лікування екзогенним сурфактантом істотно поліпшує артеріальну оксигенацію; ефективність його використання є вищою у разі антенатального призначення матері кортикостероїдів; основним поверхнево-активним компонентом сурфактанту є фосфатидилхолін (ФХ), а наявність у препараті сурфактанту специфічних протеїнів підвищує швидкість й ефективність його дії; сурфактанти природного



походження є клінічно ефективнішими порівняно зі штучними (синтетичними) сурфактантами; асрозольне застосування є менш ефективним, ніж ендотрахеальне введення суспензії; досягнення оптимального ефекту може вимагати повторного введення; лікування екзогенним сурфактантом не пригнічує його ендогенної продукції і може бути доцільним у випадках таких захворювань новонароджених, як-от синдром аспірації меконію, пневмонія і, можливо, БЛД [9,10,11].

Водночас, залишались недостатньо вивченими біофізичні властивості ендогенного й екзогенного сурфактантів, продовжувались дослідження порівняльної ефективності різних препаратів екзогенного сурфактанту, оптимальних показань, віку на момент застосування і техніки введення, впливу на ефективність сурфактантної терапії методів початкової дихальної підтримки, можливості використання сурфактанту без інтубації трахеї і ШВЛ, а також чинників, що визначають кінцеві результати сурфактантної терапії тощо [7,8,12,13].

У цьому огляді представлено сучасні дані про склад, структуру і функцію сурфактантної системи легень, відповідні порівняльні біофізичні властивості та клінічну ефективність різних екзогенних сурфактантів природного походження.

Легенева сурфактантна система: структура, біофізичні аспекти і функціональне значення

Легенева сурфактантна система – це складний мембранний комплекс фосфоліпідів (ФЛ), білків і нейтральних жирів, що вкриває внутрішню поверхню альвеол і термінальних дихальних шляхів.

Мономолекулярна плівка сурфактанту зменшує поверхневий натяг, запобігаючи спаданню альвеол наприкінці видиху та блокуючи трансудацію рідини до альвеол. Відповідно дефіцит сурфактанту, пов'язаний зі зниженою продукцією або підвищеним споживанням, спричинює значне порушення альвеолярного газообміну й ураження легень. Порушення функції наявного сурфактанту також має важливе клінічне значення. З ним, зокрема, пов'язують одну з основних ланок у патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Існують підстави вважати, що сурфактант бере також участь у функціонуванні захисних механізмів легень, а його кількісний або якісний дефіцит може виникати на фоні гострих та хронічних легеневих захворювань [6,13,14,15].

Ключова роль сил поверхневого натягу у забезпеченні нормальної механіки і функції легень знайшла своє відображення у численних роботах, виконаних ще у 20-40-х роках минулого століття. Однак лише у 1955 р. Rattle висловив припущення, що на поверхні альвеол є специфічна субстанція, що зменшує поверхневий натяг та запобігає розвиткові набряку легень. Перші ж безпосередні докази наявності поверхнево-активної речовини у альвеолах були представлені у роботі Clements, що вийшла друком у 1956 р. [3]. Clements та співавт. також першими припустили, що дипальмітилфосфатидилхолін (ДПФХ) є найважливішим поверхнево-активним компонентом легеневого сурфактанту. У 1959 р. Avery та Mead [3] довели, що виникнення РДС новонароджених пов'язане з відсутністю або сповільненою продукцією легеневого сурфактанту. Оскільки це захворювання

на той час було провідною причиною смерті новонароджених у багатьох країнах світу, згадане відкриття стало підставою для початку широко-масштабних досліджень онтогенезу сурфактантної системи не лише у численних моделях ссавців, а й у людини. Протягом кількох наступних років було з'ясовано, що формування цієї системи розпочинається наприкінці гестації, а через 10 років Liggins продемонстрував стимулюючий ефект кортикостероїдів на розвиток легень. У 1971 р. Gluck та співавт. запропонували визначати вміст сурфактанту в амніотичній рідині для прогнозування ризику розвитку РДС у новонароджених, а у 1972 році Chevalier та Collet довели, що альвеоцити II типу (АЦ2) є специфічними продуцентами сурфактанту. Спеціальна технологія, розроблена дослідницькою групою Mason і Kikkava, надала біохімікам унікальну можливість працювати з ізольованими АЦ2 та на принципово новому рівні вивчати метаболізм окремих ліпідів та білків сурфактанту. Віхою в історії досліджень легеневої сурфактантної системи можна вважати також 1980 р., коли Fujiwara зі співавт. опублікували результати першого успішного клінічного застосування препарату екзогенного сурфактанту для лікування важкого РДС новонароджених [17]. Протягом останніх років отримані нові дані, які визначили формування сучасної концепції функціонування легеневої сурфактантної системи у перинатальний період, а також розробку практичних методів корекції її дефіциту, зокрема, створення синтетичних сурфактантів й ефективного використання препаратів екзогенного сурфактанту загалом [4,7,8].

Для забезпечення нормального газообміну потрібен якомога щільніший контакт між альвеолярною поверхнею і повітрям, щоб уможливити дифузію газів у капілярну кров. Альвеолярну поверхню у ссавців створюють пласкі альвеоцити I типу (АЦ1), які займають 95% загальної альвеолярної площі. Однак, навіть у дорослих альвеолярній епітелій вкриває тонкий шар рідини, а тому, щоб запобігти колапсу альвеол, потрібно зменшувати поверхневий натяг, що генерується міжмолекулярною взаємодією на поверхні рідини. Це завдання вирішує легенева сурфактант – ліпідно-білковий мембранний комплекс, який утворює поверхнево-активну плівку на дихальній поверхні, що забезпечує стабільність останньої і запобігає спаданню альвеол під час видиху. Крім забезпечення фізичної стабільності альвеол ця плівка створює перший бар'єр для потенційно шкідливих частинок та мікроорганізмів, захищаючи легені [17].

Легеневий сурфактант складається із жирів (≈90-92 %) і білків (≈ 8-10 %). Жири у свою чергу представлені ФЛ (90%) та нейтральними жирами (переважно холестерин, загалом до 10%). До складу фосфоліпідної фракції входять фосфатидилхолін (ФХ, 70-80 %), фосфатидилгліцерол (ФГ, ≈10%), фосфатидилінозитол (ФІ, ≈ 3 %), а також невелика кількість фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину, сфінгомеліну, лізофосфатидилхоліну і плазмалогенів. Виявляються також сліди тригліцеридів і жирних кислот. Найважливішим фосфоліпідним компонентом сурфактанту вважається ДПФХ, вміст якого у фосфоліпідній фракції перевищує 50%. Незрілий сурфактант містить відносно біль-

ше ФІ та менше ФГ. Питомий вміст сурфактанту у легенях передчасно народжених дітей (2-10 мг/кг) приблизно відповідає показникові дорослих, однак він є значно меншим, ніж у доношених немовлят (100 мг/кг). Зменшений пул сурфактанту в немовлят з РДС збільшується до нормальних показників протягом 3-5 днів. Цей період потрібен новонародженій дитині, щоб акумулювати сурфактант [18].

Незважаючи на порівняно невелику питому вагу, білкова фракція є надзвичайно важливим компонентом сурфактанту, відіграючи провідну роль у підтримці належної структури та функції усєї сурфактантної системи. Фракція складається з чотирьох сурфактант-специфічних протеїнів, які відповідно отримали назви SP-A, SP-B, SP-C та SP-D. Їх класифікують як гідрофобні (SP-B, SP-C) та гідрофільні (SP-A, SP-D). SP-A, SP-B та SP-C асоційовані із фосфоліпідними мембранами, переважно зв'язуючись з негативно зарядженими ФЛ (SP-B, SP-C) і ДПФХ (SP-A), і є незамінними для ефективного утворення міжфазної поверхнево-активної плівки, а також організації, стабілізації структури й обміну сурфактанту [17,21]. Високомолекулярні гідрофільні білки SP-A і SP-D належать до сімейства колектинів (лектини типу С, що містять колаген), які характеризуються здатністю розпізнавати та зв'язуватися з патогенами, забезпечуючи неспецифічну резистентність легень і макроорганізму в цілому [19].

Ліпіди та білки сурфактанту синтезуються в АЦ2

та накопичуються у щільних мембранних органах, які називають пластинчастими (ламелярними) тільцями (ЛТ). Ці тільця секретуються у рідину (гіпофазу), яка вирівнює альвеолярну поверхню [20]. Мембрани сурфактанту швидко адсорбуються на границі рідина-повітря, формуючи поверхнево-активну плівку, яка здатна максимально зменшити поверхневий натяг зі зменшенням площі поверхні, що супроводжує видих, а також забезпечити ефективний повторний поверхневий розподіл сурфактанту під час збільшення об'єму альвеол на вдиху (рис. 1) [21].

Таким чином, поверхнева активність сурфактантів характеризується трьома істотними властивостями, які є важливими для забезпечення дихальної функції легень і мають особливе значення для щойно народжених дітей, легені яких заповнені рідиною: (1) швидкий рух до межі повітря-рідина (адсорбція) та надходження додаткової кількості ФЛ для розподілу на альвеолярній поверхні під час вдиху; (2) максимальне ущільнення міжфазної плівки з компресійною реорганізацією у пов'язані з поверхнею багаточарові мембранні структури (здатність «стискатись») під час видиху, що забезпечує різке зниження поверхневого натягу; і 3) латеральний перерозподіл ущільнених ліпідів після збільшення площі поверхні розподілу повітря-рідина (здатність повторно розподілятися на поверхні) під час наступного вдиху і повторного збільшення об'єму альвеол [22].

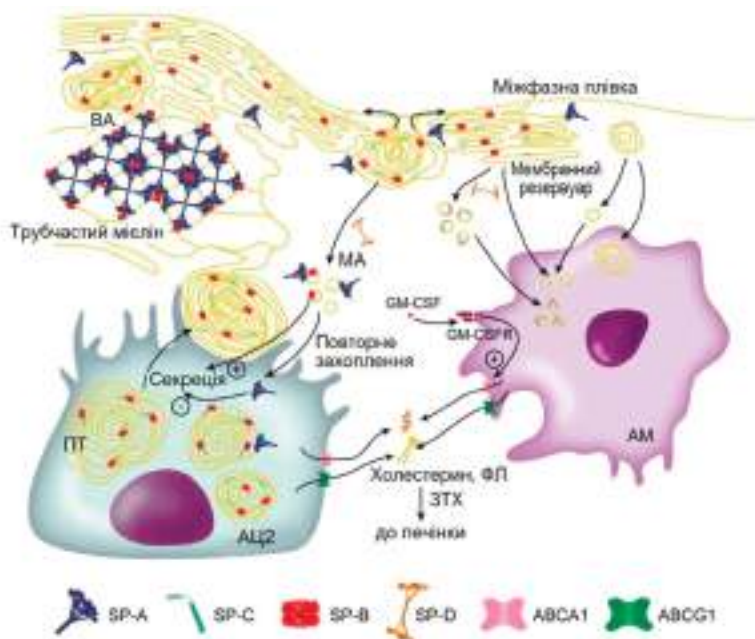


Рис. 1. Підтримання гомеостазу сурфактантної системи легень

Компоненти сурфактанту синтезуються в АЦ2 і накопичуються у пластинчастих тільцях (ЛТ). Для правильного утворення цих щільно упакованих ліпідних органел необхідні SP-B й АТФ-зв'язувальна касета підсімейства А-3 (ABCA3). Після секреції до альвеолярної рідини сурфактант ефективно адсорбується на поверхні повітря-рідина за участі SP-B та SP-C. Багаточарові мембранні сурфактантні структури асоціюються з міжфазною плівкою, утворюючи резервуар, який забезпечує механічну стійкість і джерело сурфактанту під час зміни фаз дихання. До позаклітинних структур сурфактанту відносять мембранну мережу (трубчастий мієлін), формування якої відбувається за сприяння SP-A і SP-B, а також інші мембранні утвори різної складності. Після контакту з повітрям «використані» мембрани сурфактанту за участі SP-D перетворюються на дрібні везикули, які можуть принаймні частково повторно захоплюватись АЦ2. У цьому процесі бере участь SP-A, який також може гальмувати секрецію сурфактанту на противагу SP-B як індуктору секреції. Компоненти сурфактанту, захоплені АЦ2, можуть використовуватись для повторного синтезу або деградувати. Крім того, у присутності гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF) 20% кліренсу сурфактанту забезпечують альвеолярні макрофаги (АМ). Альвеолярний гомеостаз також значною мірою залежить від ефективності взаємодії між АМ й АЦ2 та підтримки ліпідного гомеостазу в обох клітинах за рахунок належного зворотного транспорту холестерину (ЗТХ), опосередкованого транспортерами ліпідів ABCA1 й ABCG1. SP-A представлений у вигляді найпоширенішої октадекамерної форми; SP-B – у вигляді подвійних кілець, кожне з яких утворене шістьма димерами; SP-C – у мономерній формі; SP-D – як додекамери. ВА – великі агрегати (сурфактанту); МА – малі агрегати.

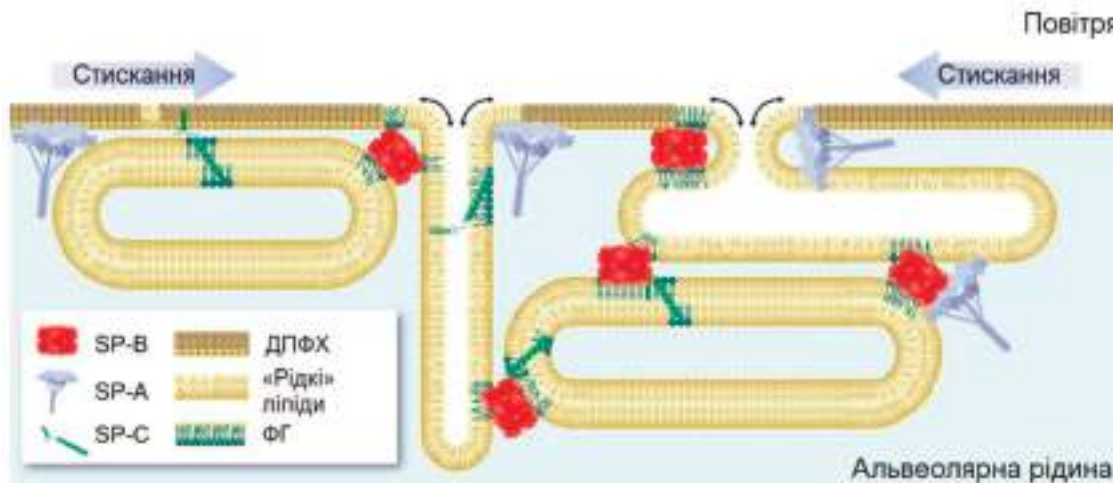
Репродукція з дозволу. © Sañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. (2020) [14].

Для швидкої адсорбції сурфактанту на поверхню гіпофази спочатку потрібне утворення великих двошарових агрегатів, які здатні транспортувати значну кількість ФЛ сурфактанту до поверхні. Рух цих мембранних сурфактантних комплексів, відомих як великі сурфактантні агрегати або просто великі агрегати (ВА), у напрямку поверхні розподілу повітря-рідина, відбувається за участі кальцію і SP-A [18]. Після досягнення поверхні розподілу сурфактантні агрегати мають з'єднатись з поверхнею. Для цього між везикулами сурфактанту та міжфазною плівкою утворюються спеціальні сполучні структури. Контакт сурфактанту з поверхнею розподілу полегшує SP-B завдяки утворенню здатних до з'єднань надмолекулярних структур на поверхні щойно виділених сурфактантних комплексів. Ненасичені ФЛ і холестерин сприяють вбудові поверхнево-активних ФЛ у міжфазну плівку. Як показали дослідження *in vitro* й *in vivo*, загалом адсорбція сурфактанту на межі повітря-рідина зменшує поверхневий натяг із 70 мН/м (при 37°C) до значень близько 20 мН/м (рівноважний поверхневий натяг). Під час видиху цей показник ще більше зменшується, досягаючи значень менше 2 мН/м [4]. Ліпідно-білкова плівка реорганізується у тривимірну багат шарову структуру, яка характеризується максимально ущільненими доменами на поверхнях, які контактують з повітрям, щоб уникнути контакту останнього з рідиною. Так звана модель «вितискання» передбачає, що така перебудова зі «складанням» частини міжфазної плівки у напрямку гіпофази дозволила би більшості молекул ДПФХ залишатися на поверхні. Реорганізація плівки вибірко-

во виключає ненасичені ФЛ та холестерин нижче межі розподілу як частину «рідших» і здатних до деформації ділянок плівки. Однак кілька досліджень продемонстрували, що деякі види ссавців можуть підтримувати належну дихальну механіку із сурфактантом, що містить відносно малі кількості ДПФХ та більші пропорції ненасиченого ФХ [18].

Насичені ацилові ланцюги основного ФЛ сурфактанту, ДПФХ, з гідрофільними головками у воді та гідрофобними кінцями, орієнтованими до повітря, забезпечують максимальну щільність міжфазної плівки під час значного зменшення площі альвеолярної поверхні на видиху і відповідно зменшують поверхневий натяг до надзвичайно низьких значень (рис. 2).

Однак, ДПФХ ефективно не адсорбується на поверхні розподілу повітря-рідина, і відповідно для реалізації цього процесу додатково потрібні аніонні та ненасичені ФЛ, а також сурфактант-специфічні білки [18]. Ці компоненти сурфактанту також відіграють важливу роль у формуванні багат шарових сурфактантних комплексів, які утворюються під час стискання поверхневої сурфактантної плівки, оскільки за таких умов найбільш рухливі «найрідші» ділянки плівки змушені складатися, забезпечуючи збагачення фосфоліпідного моношару, що контактує з повітрям, максимально ущільненими доменами ДПФХ. Цей резервуар сполучених мембран, залишаючись з'єднаним з міжфазною плівкою і накопичуючи нові сурфактантні комплекси, забезпечує стабільність і можливість швидкого повторного розподілу ФЛ на зростаючій площі поверхні під час видиху [23].



**Рис. 2. Ліпідно-білкові взаємодії, потрібні для механічної стабілізації альвеол за зміною фаз дихання**

Сурфактант-специфічні білки SP-B і SP-C сприяють структурним змінам сурфактанту, регулюючи механічні властивості мембран та плівок шляхом прямої взаємодії з «рідкими» ненасиченими ліпідами, включаючи фосфатидилгліцерол (ФГ). Зв'язування SP-B і SP-C з ненасиченими й аніонними ліпідами забезпечує розподіл білка у «рідкі» домени, з чим пов'язана зміна форми мембран. Це сприяє ліпідному поліморфізму і збагаченню стисненої міжфазної плівки найактивнішим компонентом сурфактанту – ДПФХ. З іншого боку, зв'язуючись з ДПФХ на межі розподілу твердої-рідкої фаз, SP-A сприяє відокремленню ліпідів сурфактанту, полегшуючи сегрегацію ненасичених фосфоліпідів на межі розподілу фаз і, моделюючи таким чином механічні властивості поверхнево-активної плівки. Крім того, сурфактант-специфічні білки А, В і С стабілізують багат шарові міжфазні структури і запобігають самовільній релаксації сурфактантної плівки наприкінці видиху, завдяки підтримці між-мембранних контактів: SP-A (показаний олігомер, октадекамер) одночасно зв'язується з різними мембранами за допомогою доменів розпізнавання вуглеводів; SP-B утворює кільця (показані у вигляді гексамерів димерів) і трубки, які з'єднують різні шари сурфактанту; SP-C підтримує вбудову N-кінцевого сегменту цистеїну, зв'язаного з пальмітиновою кислотою, у щільно упаковані рідинно-структуровані ділянки міжфазної плівки. Взаємодії між SP-A і SP-B, а також між SP-B і SP-C можуть додатково стабілізувати мембрани сурфактанту у циклах дихання. Зауважте, що білки сурфактанту на рисунку не представлені в еквівалентному масштабі (насправді вони більші). ДПФХ – дипальмітил-фосфатидилхолін.

Репродукція з дозволу. © Cañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. (2020) [14].



Тонко відрегульовані склад і структура сурфактантних комплексів забезпечують їх стабілізуючі та динамічні властивості, а тому наявність певних ліпідів і білків (переважно SP-B і SP-C), а також утворення пов'язаних з поверхнею багат шарових резервуарів, необхідні для оптимальної функції сурфактанту. Якщо компоненти сурфактанту відшаровуються від міжфазної плівки, відбуваються їх регульовані переробка (АЦ2) або деградація (АЦ2 й альвеолярні макрофаги [АМ]), що підтримує потрібну кількість діючого сурфактанту на альвеолярних поверхнях (рис. 1) [14].

Гідрофобні білки SP-B і SP-C необхідні для ефективного «розпаковування» сурфактанту після секреції ЛТ, а також для формування і забезпечення стабільності поверхнево-активної міжфазної плівки [24]. Зокрема, SP-B може зв'язувати фосфоліпідні мембрани і здатний утворювати кільцеві структури з гідрофобною порожниною всередині (рис. 2) [25]. За допомогою такого гідрофобного тунелю ліпіди можуть швидко переміщуватися до міжфазної плівки [26]. Орієнтація амфіфільних альфа-спіралей SP-B на поверхні шару сурфактанту створює можливість електростатичної взаємодії позитивно заряджених білкових залишків з полярними головками аніонних

фосфоліпідів сурфактанту, насамперед, ФГ. Ця взаємодія ФГ із SP-B є важливою для орієнтації білка в мембрані і може пояснювати важливий позитивний вплив ФГ на адсорбцію сурфактанту та покращення стійкості плівки [14].

Окрім сприяння адсорбції сурфактанту SP-C бере участь у прикріпленні резервуара сурфактанту до поверхнево-активного моношару, забезпечуючи тим самим стабільність міжфазної плівки. Сурфактант, який містить обидва білка, SP-B і SP-C, виявляє значно кращі функціональні властивості in vivo, ніж препарати сурфактанту без одного з гідрофобних білків [27]. SP-C може також специфічно взаємодіяти з холестерином, вміст якого у сурфактанті є важливим для підтримки його належної текучості та в'язкості, що визначає динамічні властивості мембран [28]. SP-B, SP-C і холестерин важливі також для створення безперервної багат шарової структури сурфактанту зі стійкою асоціацією з поверхнею розподілу [4]. Наявність SP-C має вирішальне значення для забезпечення належної функції сурфактанту в присутності холестерину, а комбінована дія SP-B та SP-C може бути важливою для виведення холестерину під час реорганізації плівки у фазі видиху [14].

Таблиця 1

Ліпідний і білковий склад нативного й екзогенних сурфактантів\* [31,32,36]

	Нативний сурфактант	Порактант-альфа (Curosurf®)	Берактант (Surfactant®)	Бонактант (Alveofact®)	Кальфактант (Infasurf®)	BLES (Neosurf®, Liposurf®)
Технологія виробництва	-	Екстракт подрібнених свиських легень + рівнина хроматографія	Екстракт подрібнених бичачих легень + ДПФХ, ТПГ і ПК	Лаваж бичачих легень	Лаваж легень телят + ДПФХ, холестерол	Лаваж бичачих легень
Концентрація ФЛ	-	80 мг/мл	25 мг/мл	40 мг/мл	35 мг/мл	27 мг/мл
Доза (ФЛ)	-	200 мг/кг, повторно 100 мг/кг	100 мг/кг	50-100 мг/кг	105 мг/кг	135 мг/кг
Об'ємні дози	-	2,5 мл/кг, повторно 1,25 мл/кг	4 мл/кг	1,25 мл/кг	3 мл/кг	4,8 мл/кг
Фосфоліпідн (ФЛ)	80-90	99,0	84,0	88,0	(90-94)	Немає даних
• ФХ	70-85	78,0 (67,5)	62,0-87,0	82,0±1,4	70,0-85,0	79,0±1,6
• ДПФХ (% ФХ)	16-54	35-56,0	70,0	39,0	41,0	41,6
• ФІ	4-7	3,3-7,2	0,5	0,5±0,2	5,0 (ФС)**	1,8±0,3
• ФГ	7-10	1,2-3,5	2,5-3,2	9,0±1,3	6,0	11,3±0,5
• ФЕ	3,0	4,5-7,5	2,2	3,0±0,4	3,0	3,5±0,5
• ФС	5,0	1,2±1,1	3,7-4,8	Немає даних	Немає даних	Немає даних
• ЛФХ	0,2	<1,0-6,9	2,2	4,0±0,2	<1,0	1,5±0,4
• СМ	2,0	1,8±0,3	0,8±0,15	0,46±0,09	2,0	2,6±0,5
• ПМГ <sup>‡</sup>	-	3,8 ± 0,1	1,5 ± 0,2	0,9 ± 0,3	Немає даних	Немає даних
Холестерол	5,0	0	Немає даних	3-4	5,0	Немає даних
Вільні ЖК	-	-	6	0,5	5,6	-
Білки (В+С)	-	1	0,5-1	1,5	1	2
SP-B†	10-11	2-3,7 (0,45)	0-1,3 (0,05)	3,0 (0,3)	5,4 (0,26)	(0,17)
SP-C†	22-34	5-11,6 (0,9)	1-20 (0,3)	6,0 (0,7)	8,1 (0,36)	(0,49)

\*Зазначено вагові відсотки відносно загальної маси сурфактанту. \*\*Включає ФІ + ФС; ‡Моль% від загальних ФЛ; †мкг білка/мкмоль фосфоліпідів, у дужках – мкг білка/мл препарату. ДПФХ: дипальмітилфосфатидилхолін, ЖК: жирні кислоти; ЛФХ: лізофосфатидилхолін; ПК: пальмітинова кислота; ПМГ – плазмалогени; СМ – сфінгомелін; ТПГ: трипальмітилгліцерол; ФГ: фосфатидилгліцерол; ФІ: фосфатидилінозитол; ФЕ: фосфатидилетаноламін; ФЛ: фосфоліпід; ФС: фосфатидилсерин, ФХ: фосфатидилхолін.



Незважаючи на те, що гідрофобні білки є визначальними факторами біофізичної активності сурфактанту, гідрофільний SP-A є також важливим для підтримання оптимальної функції останнього. Цей білок, який утворює олігомери із шести тримерів, здатний зв'язувати ДПФХ та холестерин завдяки домені розпізнавання вуглеводів [29]. У присутності кальцію SP-A сприяє розгортанню вмісту пластинчастих тілець після екзоцитозу із АЦ2 з наступним утворенням трубчастого мієліну, високоорганізованої великоагрегатної форми сурфактанту, яка представляє більшість активної фракції сурфактанту у гіпофазі [5]. Взаємодія цього білка з холестерином може визначати захисну роль SP-A щодо дисфункції сурфактанту, яка виникає внаслідок підвищення концентрацій цього нейтрального ліпиду у сурфактанті. Дещо відмінна біофізична активність виявлена у двох білках, кодованих відповідними генами людини, пов'язаними із SP-A, SP-A1 та SP-A2, які мають структурні відмінності [14]. Зокрема, показано, що SP-A1 є важливим для ефективної адсорбції фосфоліпідів сурфактанту і для реорганізації поверхневої плівки у циклах стискання-розширення, що імітують дихання. Взаємодія із SP-B може бути вирішальною для виконання SP-A фізіологічних функцій щодо підтримки гомеостазу сурфактантної системи на різних рівнях, включаючи посилення адсорбції, оптимізацію стійкості плівки та забезпечення утворення таких специфічних сурфактантних структур в альвеолярних просторах, як-от трубчастий мієлін [30]. SP-D не бере участі в біофізичній активності поверхнево-активної речовини і не є ліпідно-асоційованим, хоча можливе його зв'язування з ФІ [14].

Особливості препаратів екзогенного сурфактанту природного походження

Препарати екзогенного сурфактанту класифікують у дві великі групи залежно від їхнього походження – природні або синтетичні. Сурфактанти природного походження також класифікують за технологією виробництва (див. нижче) і походженням [31,32,33,34]. Їх можуть виробляти із тваринної сировини (бичачих або свинячих легень) або людських навколоплодових вод [35]. На сьогодні у світі переважно використовують екзогенні сурфактанти тваринного походження. Синтетичний препарат сурфактанту третього покоління (синтетичний «аналог» порактанту-а) успішно завершує клінічні випробовування [36].

Основні відмінності у складі. У табл. 1 узагальнені дані про склад найпоширеніших сурфактантів природного походження, які ліцензовані для міжнародного використання. Крім них, декілька інших сурфактантів цього типу, як-от Surfacten® (Японія), Surfacen® (Куба), Butantan® (Бразилія), Kelisu® (КНР) і Newfactan® (Південна Корея), виробляються і використовуються локально в окремих країнах і регіонах світу [32]. Їх порівняльну ефективність систематично не оцінювали у рандомізованих дослідженнях, а тому вони не розглядаються в цьому огляді.

Виробництво екзогенних сурфактантів природного походження загалом включає декілька етапів. Спочатку отримують, так звані, сурфактантні комплекси. Це здійснюють або шляхом ви-

мивання й екстракції сурфактанту за допомогою електролітичних розчинів (бронхо-альвеолярний лаваж), або промиваючи подрібнені легені сольовим розчином. Пізніше промивний розчин центрифугують й отримують осад, що містить основну фракцію легеневого сурфактанту. Залежно від умов, які використовують під час центрифугування, отримують більшість компонентів сурфактанту або лише найактивнішу його частину – фракцію ВА. Після цього ліпиди і білки сурфактанту екстрагують сумішами органічних розчинників, найчастіше, хлороформом з метанолом, отримуючи органічний екстракт натурального легеневого сурфактанту. Під час цієї процедури, на жаль, втрачаються гідрофільні білки сурфактанту А і D. На кінцевому етапі для видалення нейтральних ліпідів зазвичай застосовують осадження ацетоном або хроматографію [31].

Біохімічний склад препаратів екзогенного сурфактанту відображає особливості сировини природного сурфактанту, принаймні щодо високого вмісту ФЛ з переважанням двонасиченого ДПФХ та наявності значної кількості таких аніонних (кислих) ФЛ, як-от ФГ і/або ФІ. Важливо також зберегти у кінцевому продукті гідрофобні білки сурфактанту, SP-B і SP-C. Однак, незважаючи на потребу дотримуватись цих загальних вимог, існують значні відмінності в біохімічному складі препаратів екзогенного сурфактанту, спричинені використанням різних сировини і технологій виробництва. Окрім відмінностей у процедурі отримання й очищення сурфактантних комплексів, компанії-виробники екзогенного сурфактанту можуть збагачувати кінцевий натуральний продукт додатковими потенційно корисними компонентами, зокрема, ДПФХ або пальмітиною кислотою [36]. Сурфактанти, отримані за допомогою бронхоальвеолярного лаважу, загалом менше забруднені речовинами плазматичного і/або тканинного походження, наявність яких може погіршувати поверхнево-активні властивості [37]. Такими екзогенними сурфактантами є бовактант, відомий як Альвеофакт® (Boehringer Ingelheim, Німеччина), кальфактант (Інфасурф®, Forest Laboratory, США) і BLES (Неосурф®/Ліпосурф®, Biochem BLES, Канада). Усі вони виробляються з бичачих легень. Якщо сировиною для продукції сурфактанту є подрібнені легені, потрібні додаткові заходи, оскільки первинний матеріал містить більшу частку «несурфактантних» ФЛ, як-от фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін або лізофосфатидилхолін, і/або ліпопротеїдів плазми, наявність яких може погіршувати поверхнево-активні властивості препарату. Саме за цією технологією вироблялись і виробляються перші екзогенні сурфактанти – сурфактант ТА (Сурфактен®, Tokio Tanabe Co Ltd, Японія), його варіант – берактант (Сурванта®, Abbot Laboratories, США), а також порактант-а (Куросурф®, Chiesi Pharmaceuticals, Італія). Для поліпшення поверхнево-активних властивостей таких сурфактантів використовують додаткові кроки. Наприклад, берактант додатково збагачують ДПФХ, тригліцеридами та пальмітиною кислотою, тоді як технологія отримання порактанту передбачає видалення нейтральних ліпідів гель-рідинною хроматографією. Застосування

останньої процедури забезпечує винятково високу концентрацію ФЛ (80 мг/мл) у цьому препараті. Частка основного поверхнево-активного ліпідного компоненту сурфактанту, ДПФХ, коливається від 70% у берактанті до 35-56% у порактанті, 40% в кальфактанті і 42% у препараті BLES [31].

Відмінності біофізичної та біологічної активності *in vitro*. Було показано, що модельні дослідні сурфактанти, які містять близько 40% ДПФХ, мають такі самі біофізичні властивості, як і препарати, в яких відсоткова кількість ДПФХ становить 60 або навіть 80% [38]. Ці результати свідчать на користь того, що, ефективність сурфактанту у покращенні дихальної функції по суті залежить не лише і не стільки від наявності окремих компонентів, а від підтримання належного структурно-композиційного стану системи в цілому. Саму по собі фракцію ФХ не можна розглядати як ефективний замітник легеневого сурфактанту, оскільки вона не здатна швидко розподілятися на поверхні рідина-повітря в умовах фізіологічних температур. З іншого боку, як зазначалось вище, ФГ і ФІ можуть мати еквівалентні поверхнево-активні властивості. Ці ФЛ діють разом з гідрофобними білками SP-B та SP-C, сприяючи швидкому транзиту поверхнево-активних молекул із двошарових структур на поверхню рідина-повітря. Препарати екзогенного сурфактанту, як і ендогенний сурфактант, містять двошарові структури, яким після введення у проксимальні дихальні шляхи потрібно швидко й ефективно потрапити та поширитися на поверхні розподілу рідина-повітря у всіх легенях [31]. ФІ може мати дещо більшу активність у сприянні поверхневій адсорбції ДПФХ порівняно з ФГ. Препарат сурфактанту порактант- $\alpha$ , який виробляють із свинячих легень, відрізняється вищим вмістом ФІ щодо ФГ, тоді як в інших сурфактантах переважає ФГ. Можливо, що сурфактант-специфічні білки свинячого походження є ефективнішими у присутності ФІ. Загалом усі препарати сурфактанту природного походження, які виробляють за допомогою бронхоальвеолярного лаважу, містять більшу частку ФГ, ніж ті, що продукуються з подрібнених легень. Не лише ДПФХ, але й інші сполуки ФХ істотно впливають на поверхневу активність сурфактанту. Препарати, які виготовляють з легень великої рогатої худоби, містять менше ДПФХ і більше пальмітололеїлфосфатидилхоліну (ПОФХ), ніж сурфактанти, які походять із легень свиней та людини. ПОФХ та інші ненасичені ФЛ прискорюють міжфазну адсорбцію сурфактанту завдяки покращенню його рідинних властивостей. Кілька досліджень підтвердили подібний за складом профіль молекулярних сполук ФХ у сурфактанті свинячих та людських легень, припускаючи, що препарати екзогенного сурфактанту свинячого походження є ефективними заміниками людського сурфактанту [31].

Для забезпечення оптимальної функції сурфактанту важливою є також наявність у його складі достатньої кількості ненасичених ФЛ. Окрім підтримання оптимальних рідинних властивостей мембран, відповідний баланс між ненасиченими та насиченими ФЛ також потрібний, щоб забезпечити латеральну організацію мембран сурфактан-

ту і відповідну взаємодію його структурованих і неструктурованих ділянок [40]. Структуровані ділянки, які містять більше ДПФХ та холестерину, ймовірно, важливі для стабілізації міжфазних плівок в умовах найнижчого тиску поверхневого натягу, який досягається наприкінці видиху. Найбільш неструктуровані ділянки, які містять більше ненасичених ФЛ та гідрофобних білків, безпосередньо відповідальні за сприяння трансформації двошарової структури в одношарову. Уважається, що така трансформація відбувається не лише під час адсорбції й утворення міжфазної сурфактантної плівки, але й у фазі вдиху, під час повторного розподілу попередньо стиснених плівок на поверхні гіпофазі [31].

Морфологічні дослідження комерційних препаратів сурфактанту за допомогою електронної мікроскопії, виявили значні структурні відмінності між ними. У порактанті та бовактанті переважали пластинчасто-везикулярні структури, тоді як у берактанті здебільшого виявлялись везикулярні утворення, а також кристалоподібні нагромадження, ймовірно пов'язані з відносно високим вмістом структурованого ДПФХ. На початку ХХІ століття структурна дислокація сурфактанту у поверхневих плівках була детально вивчена за допомогою епіфлюоресценції та сканувальної мікроскопії. Відповідні дослідження спрямовувались на вивчення молекулярних механізмів, за допомогою яких білки сурфактанту модулюють структурну динаміку поверхневих сурфактантних плівок, і виконувались з використанням не лише модельних ліпідних та ліпідно-білкових сумішей, а і комерційних препаратів сурфактанту. У більшості випадків структуровані фаза (її також називають рідинно-конденсованою або рідинно-структурованою) поєднувалась з неструктурованою рідинною фазою, яку найчастіше називають рідинно-поширеною або рідинно-неструктурованою. Однак точний склад, порядок і динаміка структурованих фаз були різними для кожної суміші або препарату і залишаються ще недостатньо вивченими [31].

Останнім часом увагу дослідників привернули ліпіди, які містяться у сурфактанті в невеликій кількості, зокрема, окремі ненасичені ФЛ, до складу яких входять поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), а також холестерин та плазмалогени. Саме з ними пов'язують утворення та стабільність резервуарів сурфактанту, які сполучаються з поверхнею гіпофазі [36]. Ці ліпіди сприяють утворенню гексагональних структур, які можуть брати участь у трансфері основних ФЛ у такі резервуари, а також із них. Окрім того, деякі з цих ліпідів також є важливими для підтримання низької поверхневої в'язкості сурфактанту, що полегшує його розподіл і поширення на поверхні гіпофазі. Установлено, що комерційні препарати екзогенного сурфактанту відрізняються і за цим параметром. Так, мала частка плазмалогенів, ФЛ, що містять ПНЖК, а також холестерину у берактанті асоціюються з відносно високою поверхневою в'язкістю, яка виникає під час максимального зменшення поверхневого натягу. Порівняно з берактантом і порактантом- $\alpha$  бовактант містить найбільшу частку ФЛ з мононенасиченими жирними кислотами, тоді як порактант характери-

зується найвищим відсотком поліненасичених жирних кислот і плазмалогенів [5,36]. Реологічні властивості сурфактантів, пов'язані з відповідним балансом ненасичених і насичених ФЛ, є важливими для клінічної практики, оскільки препарати з меншою поверхневою в'язкістю легше вводити ендотрахеально.

Порівняно з нативним сурфактантом у препаратах екзогенного сурфактанту природного походження загалом виявляють відносно низький вміст SP-B. У берактанті концентрація SP-B менша порівняно з бовактантом, а порактант-α має найвищий вміст SP-B (табл. 1). Відповідно берактант демонструє нижчу активність міжфазної адсорбції ФЛ, вищий мінімальний поверхневий натяг та менший вплив на криві тиску/об'єму у тварин з нестачею сурфактанту у легенях. Додаткове збагачення берактанту SP-B покращує біофізичні властивості цього препарату у дихальному циклі [41]. Порівняльні дослідження різних препаратів сурфактантів засвідчили, що менший вміст SP-B і SP-C вірогідно асоціюється з гіршими поверхневоактивними властивостями [42].

Дослідження впливу різних сурфактантів на ріст бактерій, зокрема, кишкової палички, золотистого й епідермального стафілококів і стрептокока групи В, засвідчило, що берактант може сприяти росту кишкової палички. Пізніше було показано, що тільки порактант здатний пригнічувати ріст стрептокока групи В, хоча такого ж ефекту щодо *S. aureus* або *E. coli* не було. Тим не менше, в інших дослідженнях повідомлялося про бактерицидну дію порактанту не лише щодо стрептокока групи В, а і кишкової палички. Хоча вміст SP-B у різних препаратах екзогенного сурфактанту не є постійним, описано загальну тенденцію до меншої антиінфекційної ефективності сурфактантів з меншим вмістом SP-B [31].

Сироваткові білки пригнічують функцію сурфактанту і потенційно беруть участь у механізми його інактивації, асоційованої з ГРДС [15]. У цьому контексті препарати, отримані за допомогою бронхоальвеолярного лаважу, є стійкішими до негативної дії сироваткових білків, ніж препарати, які виготовляють з подрібнених легень. Матеріал, отриманий із цільної легеневої тканини, може містити домішки крові й інші речовини, які принаймні частково можуть погіршувати функцію сурфактанту [43].

Відмінності у клінічній ефективності. Загалом до 2019 р. чотирнадцять рандомізованих контрольованих досліджень порівнювали клінічну ефективність порактанту-α і 3 міжнародно ліцензованих препаратів сурфактанту, отриманих з легень великої рогатої худоби (берактант, бовактант і BLES) [32]. П'ять з них були проведені в Північній Америці, п'ять в Європі та чотири в Азії. У цих дослідженнях взяли участь близько 1490 новонароджених дітей. Сім із 14 досліджень були мультицентровими, хоча популяція пацієнтів була порівняно невеликою (від 15 до 99 дітей у кожній із груп). Частота антенатального призначення стероїдів коливалась у значних межах, від 25,9 до 100%. У більшості (12 із 14) досліджень вивчалась ефективність дози порактанту-α 200 мг/кг із залученням новонароджених із середнім терміном

гестації  $\leq 30$  тижнів. Одне дослідження [44] порівнювало клінічну ефективність берактанту у стандартній дозі 100 мг/кг і порактанту-α у двох дозах (відповідно 200 і 100 мг/кг).

Автори метааналізу цих досліджень 2019р. [32] порівняли ефективність застосування порактанту-α у дозі 200 мг/кг або у будь-якій дозі та трьох сурфактантів, отриманих із бичачих легень, у дозі 100 мг/кг, за винятком одного випробовування, в якому сурфактант BLES призначали з розрахунку 135 мг/кг [45]. Дослідження з використанням трьох сурфактантів, отриманих із бичачих легень, були об'єднані в одну групу, оскільки попередній мета-аналіз засвідчив відсутність відмінностей між цими сурфактантами за клінічною ефективністю [33].

Результати дванадцяти досліджень включали дані про сумарну частоту БЛД/смерті у разі використання порактанту-α у дозі 200 мг/кг, й одне дослідження оцінювало цей результат за умови введення порактанту-α у дозі 100 мг/кг. Новонароджені, які отримали порактант-α, значно частіше виживали без бронхолегеневої дисплазії (БЛД) (коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ) – 0,632; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,494-0,809;  $p < 0,001$  і КСШ – 0,661; 95 % ДІ: 0,524-0,833;  $p < 0,001$ ; відповідно для 200 мг/кг і для будь-якої дози порактанту). Застосування порактанту-α також асоціювалося зі значно нижчим рівнем захворюваності на БЛД (КСШ – 0,688; 95 % ДІ: 0,512-0,925;  $p = 0,013$  і КСШ – 0,717; 95 % ДІ: 0,542-0,949;  $p = 0,019$ ; відповідно для 200 мг/кг і для будь-якої дози порактанту) [32].

Дванадцять досліджень, в яких використовували дозу порактанту-α 200 мг/кг, і 14 досліджень загалом представили порівняльні результати виживання пацієнтів. За підсумками всіх досліджень застосування порактанту-α переважно в дозі 200 мг/кг порівняно з використанням препаратів бичачого походження зменшувало смертність на межі статистичної похибки (КСШ – 0,695; 95 % ДІ: 0,464-1,041;  $p = 0,077$ ). Ефект був менш вірогідним, якщо до мета-аналізу включали лише дослідження з дозою порактанту-α 200 мг/кг і відповідно меншою сукупною кількістю немовлят (КСШ – 0,707; 95 % ДІ: 0,434-1,151;  $p = 0,164$ ) [32].

Дані щодо повторного введення сурфактантів були представлені в 11 дослідженнях, в яких порактант-α вводили в початковій дозі 200 мг/кг, та у 12 дослідженнях загалом. Початкове застосування порактанту-α було пов'язаним зі значно рідшим повторним уведенням сурфактанту (КСШ – 0,313; 95 % ДІ: 0,187-0,522;  $p < 0,0001$  і КСШ – 0,326; 95 % ДІ: 0,206-0,516;  $p < 0,0001$ ; відповідно для 200 мг/кг і для будь-якої дози порактанту). В 11 дослідженнях також порівнювали частоту синдромів витоку повітря, оцінюючи дозу порактанту-α 200 мг/кг, і ще у 2 – 100 мг/кг. Застосування порактанту-α асоціювалось зі значно меншою частотою цього ускладнення незалежно від його дози (КСШ – 0,505; 95 % ДІ: 0,308-0,827;  $p = 0,006$  і КСШ – 0,566; 95 % ДІ: 0,366-0,876;  $p = 0,01$ ; відповідно для 200 мг/кг і для будь-якої дози порактанту). Із застосуванням порактанту-α у дозі 200 мг/кг також майже достовірно зменшувалась частота легневих кровотеч (КСШ – 0,624;



95 % ДІ: 0,388-1,004;  $p=0,051$ ). Цей ефект ставав вірогідним після включення до аналізу всіх 11 досліджень, які представляли цей результат незалежно від дози порактанту- $\alpha$  (КСШ – 0,369; 95 % ДІ: 0,143-0,949;  $p=0,038$ ) [32].

Автори мета-аналізу також довели наявність вірогідних асоціацій між гестаційним віком (ГВ) новонароджених і величиною ефекту від лікування порактантом- $\alpha$  щодо зменшення частоти БЛД (коефіцієнт кореляції між ГВ і шансами формування БЛД: 0,308; 95% ДІ: 0,063-0,554;  $p=0,014$ ), а також потребою повторного введення сурфактанту (коефіцієнт кореляції: -0,311; 95% ДІ: -0,595 – (-0,028);  $p=0,031$ ). Водночас, антенатальне застосування стероїдів і доза порактанту- $\alpha$  не були суттєво пов'язані з величиною ефекту використання порактанту- $\alpha$  щодо будь-яких інших результатів, що порівнювались [32].

Таким чином, клінічне застосування порактанту- $\alpha$  у дозі 200 мг/кг для лікування недоношених новонароджених з РДС забезпечує досягнення кращих короткострокових респіраторних результатів, ніж використання міжнародно ліцензованих препаратів бичачого сурфактанту в офіційно рекомендованих дозах. Дослідники пов'язують описану клінічну перевагу порактанту- $\alpha$  з особливостями профілю ФЛ, зокрема, наявністю їх мінорних фракцій, які можуть покращувати функцію і захищати сурфактант від катаболізму [5,32,36]; високим вмістом SP-B, який потрібен для кращої стабілізації сурфактантної плівки, її поширення на поверхні рідини-повітря, а також захисту ФЛ від гідролізу [46,47]. Можливість уведення більшої дози сурфактанту також має значення, оскільки це подовжує тривалість періоду напіврозпаду сурфактанту, меншу потребу повторного лікування і стабільніше покращення оксигенації [48,49].

Представлені вище дані переважно підтвердили висновки останнього Кокрейнівського систематичного огляду і мета-аналізу 2015 р., який порівнював ефективність порактанту- $\alpha$  і берактанту на підставі аналізу результатів 9 досліджень, завершених на той час [33]. Кокрейнівський мета-аналіз засвідчив також, що застосування порактанту- $\alpha$  порівняно з берактантом супроводжувалось достовірно меншою відсотковою кількістю випадків відкритої артеріальної протоки, яка потребувала лікування [33].

Інші складові ефективного застосування екзогенного сурфактанту природного походження

Техніка введення сурфактанту. Традиційно суспензію сурфактанту вводили у трахею через ендотрахеальну трубку, після чого короткочасно вентильовали легені вручну або за допомогою апарата ШВЛ, забезпечуючи оптимальний розподіл сурфактанту у легенях завдяки додатковим змінам положення новонародженого. Більшість немовлят під час такого уведення сурфактанту перебували на апаратній ШВЛ. У 90-х роках минулого століття клінічні випробування у Данії довели, що сурфактант можна вводити з наступною негайною екс-тубацією на назальний постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP), уникаючи тривалої механічної ШВЛ у частини немовлят [50]. Цей метод став відомим як INSURE (ін-тубувати-увести сурфактант-екстубувати на CPAP), а мета-

аналіз 5 рандомізованих контрольованих досліджень засвідчив, що його застосування допомагає уникнути вентиляції та зменшити частоту синдромів витоку повітря та БЛД [51]. До недавнього часу INSURE вважали оптимальним методом введення сурфактанту новонародженим з РДС у стабільному стані на CPAP, а у США цей метод залишається стандартно рекомендованим і сьогодні [5,52]. Однак, у Німеччині та Австралії були розроблені і впроваджені нові методи введення сурфактанту новонародженим на CPAP, застосування яких дозволяло уникнути будь-якої вентиляції легень під позитивним тиском [53,54]. Перший з них, відомий як LISA (менш інвазивне введення сурфактанту), передбачав використання шлункового зонда малого діаметра, який вводили у трахею за допомогою прямої ларингоскопії і щипців Magill. Другий, MIST (мінімально інвазивна сурфактантна терапія), відрізнявся від LISA тим, що для введення сурфактанту використовували жорсткіший судинний катетер, маніпуляції з яким здійснювали без щипців. Пізніше була продемонстрована можливість успішного введення тонкого шлункового зонда у трахею без допомоги щипців Magill [55]. На сьогодні декілька компаній пропонують спеціальні катетери для введення сурфактанту цим методом [56]. Після введення зонда (катетера) на певну глибину у трахею ларингоскоп видаляють і протягом 1-3 хв повільно вводять сурфактант, підтримуючи самостійне дихання немовляти за допомогою CPAP і не змінюючи його положення на спині. Відразу після інстиляції сурфактанту зонд (катетер) видаляють, продовжуючи неінвазивну дихальну підтримку. Обидва методи вимагають ларингоскопії, що, на жаль зберігає їх інвазивність, однак, на відміну від INSURE, оригінально їх застосовували без седативів і знеболення, щоб максимально уникнути пригнічення самостійного дихання у дитини. Використання седативних засобів перед виконанням процедури покращує комфорт пацієнтів, але зменшує ймовірність успіху [57]. Декілька рандомізованих досліджень клінічної ефективності менш інвазивного введення сурфактанту продемонстрували лише тенденції до покращення результатів; однак, мета-аналіз усіх 4 досліджень засвідчив перевагу цього методу порівняно з INSURE щодо зменшення потреби у ШВЛ в перші 72 год життя та збільшення виживання без БЛД [52]. Існують також непрямі докази переваги цього методу лікування РДС порівняно із застосуванням лише CPAP [58]. У всіх порівняльних дослідженнях використовувався порактант- $\alpha$  у дозах 100-200 мг/кг і цей препарат сурфактанту на сьогодні є єдиним офіційно ліцензованим для введення цим методом. LISA широко застосовують в численних країнах і регіонах Європи, а дані німецької неонатальної мережі свідчать про значне і стійке поліпшення результатів надання допомоги найменшим новонародженим після широкого впровадження цього методу [59]. Узгоджена Європейська настанова щодо допомоги недоношеним новонародженим з РДС 2019 р. рекомендує використовувати LISA у разі потреби вводити сурфактант немовлятам з РДС, яких лікують за допомогою CPAP.

Момент застосування сурфактанту після на-



родження також є важливим. Кілька метааналізів продемонстрували, що затримка із введенням сурфактанту немовлятам з РДС негативно впливає на ефективність сурфактантної терапії [60,61], однак, найкращі результати виявляли у дітей, яких ніколи не лікували за допомогою ШВЛ. Вищу ефективність раннього застосування сурфактанту пояснювали оптимальнішим його розподілом у легенях, що містять фетальну рідину, а також відсутнім або менш значним ураженням легень, що супроводжується витоком рідини і білка у альвеолярний простір, а також порушенням функції пневмоцитів II типу [6]. Водночас, було встановлено, що застосування неінвазивних методів дихальної підтримки у значно недоношених немовлят відразу після народження, до певної міри нівелює цей ефект і може мати клінічні переваги порівняно з профілактичним введенням сурфактанту у поєднанні з традиційною ШВЛ [61]. У частини немовлят з РДС СРАР дійсно може забезпечувати самовільне відновлення функції легень упродовж 48-72 год, однак у значній кількості передчасно народжених дітей протягом цього часу СРАР стає неефективним, визначаючи не лише потребу інтубації і ШВЛ, а і гірші результати надання допомоги загалом. Обґрунтування відмови від профілактичного введення сурфактанту – це не застереження щодо застосування сурфактанту як такого, а радше намагання уникнути процедури його введення, які часто спричиняють епізоди гіпоксії та пов'язані з неконтрольованим дихальним об'ємом під час ручної вентиляції через ендотрахеальну трубку. Однак, використання менш інвазивних методів введення сурфактанту дозволяє уникнути цих ризиків робить процедуру значно безпечнішою. Відповідно до узгодженої Європейської настанови введення сурфактанту рекомендується відразу після досягнення рівня кисневої залежності з  $FiO_2 \geq 30\%$  під час первинного застосування СРАР  $\geq 6$  см  $H_2O$ . Якщо ж значно недоношеній дитині потрібна інтубація трахеї у комплексі первинних стабілізаційних заходів, то якомога скоріше введення сурфактанту буде обґрунтованим через високий ризик розвитку РДС та наявні докази ефективності такого втручання.

## Висновки

Безпрецедентні багаторічні фундаментальні, експериментальні та клінічні дослідження забезпечили клінічну доступність численних пре-

паратів екзогенного сурфактанту, використання яких на сьогодні вважається одним із стандартів неонатологічної допомоги незалежно від рівня розвитку країни. Однак, всі ці препарати є різними. Наявні сурфактанти відрізняються за фосфоліпідним та білковим складом, концентрацією фосфоліпідів, біофізичними властивостями, дозуванням, можливостями неінвазивного введення, практичністю застосування та клінічною ефективністю. Водночас, усі вони мають докази клінічної ефективності як сурфактанти. Тим не менше, порівняльні клінічні дослідження засвідчили переваги порактанту- $\alpha$ , який може призначатись у дозі, що забезпечує отримання більшої кількості фосфоліпідів у меншому об'ємі препарату, містить більшу кількість сурфактант-специфічних білків (насамперед, SP-B) і ліцензований для введення менш інвазивним методом. Саме на імітацію цих властивостей покладають основні надії розробники синтетичних сурфактантів третьої генерації, які вже продемонстрували свою клінічну ефективність. Усі екзогенні сурфактанти тваринного походження містять різну кількість інших компонентів, деякі з яких є біологічно активними, однак, важливість і переваги їх наявності у цих препаратах залишаються здебільшого невідомими. Інтенсивна терапія новонароджених продовжує розвиватися та вдосконалюватися. Підхід до застосування сурфактантів не є винятком. Введення сурфактанту без інтубації трахеї і ШВЛ вже стало позитивною реальністю, проте довгострокові переваги такої клінічної практики все ще потрібно довести. Продовжують досліджуватися ефективність і практичність застосування інших альтернативних методів введення сурфактанту. Запитання, чи введення доступних сьогодні та майбутніх сурфактантів з використанням нових методик буде можливим і забезпечить досягнення кращих результатів також поки що залишається відкритим. Додаткові дослідження потрібні, щоб визначити оптимальний вік дитини на момент введення сурфактанту, оскільки клінічна ефективність раннього, включаючи профілактичне, введення сурфактанту менш інвазивним методом і СРАР не порівнювались. З покращенням нашого розуміння патофізіології захворювань легень у новонароджених й інших пацієнтів, можливо, застосування специфічних препаратів сурфактантів в майбутньому буде краще відповідати потребам лікування конкретних захворювань.

## Література

1. Sweet DG, Carnielli VC, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50. doi: 10.1159/000499361.
2. Warren JB, Anderson JM. Core concepts: respiratory distress syndrome. *Neo Reviews* [Internet]. 2009[cited 2020 May 5];10(7):e351-61. Available from: <https://ohsu.pure.elsevier.com/en/publications/core-concepts-respiratory-distress-syndrome-2> doi: 10.1542/neo.10-7-e351.
3. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*. 1959;97(5):517-23. doi: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001.
4. Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(6):1568-85. doi: 10.1016/j.bbamem.2014.01.028.
5. Echaide M, Autilio C, Arroyo R, Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(9):1725-39. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.03.015.
6. Autilio C, Pérez-Gil J. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F443-F51. doi: 10.1136/archdischild-2018-315413.
7. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):240-8. doi: 10.1038/pr.2016.203.

8. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res.* 2020;88(2):176-83. doi: 10.1038/s41390-020-0750-8.
9. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med.* 1993;328(12):861-8. doi: 10.1056/NEJM199303253281208.
10. Wegman ME. Annual summary of vital statistics –1990. *Pediatrics.* 1991;88(6):1081-92.
11. Lee K, Khoshnood B, Wall SN, Chang Y, Hsieh HL, Singh JK. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States, 1970-1995. *J Pediatr.* 1999;134(4):434-40. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70200-3.
12. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):508-13. doi: 10.1016/0002-9378(93)90483-y.
13. Jobe AH, Ikegami M. The future of surfactant replacement therapy. *Neonatal Respiratory Diseases.* 1997;7(4):1-10.
14. Suresh GK, Soll RF. Current surfactant use in premature infants. *Clin Perinat.* 2001;28(3):671-94. doi: 10.1016/s0095-5108(05)70112-3.
15. Herting E, Kiess W, editors. *Innovations and frontiers in Neonatology.* *Pediatr Adolesc Med.* Basel: Karger; 2020;22. Sweet DG. Surfactant therapy: past, present, and future. p.133-42. doi: 10.1159/000495440.
16. Jobe A. Surfactant for respiratory distress syndrome. *NeoReviews.* 2014;15(6):e236-45. doi: 10.1542/neo.15-6-e236.
17. Cañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. Lipid-protein and protein-protein interactions in the pulmonary surfactant system and their role in lung homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3708. doi:10.3390/ijms21103708.
18. Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin.* 2011;27(3):525-59. doi: 10.1016/j.ccc.2011.04.005.
19. Clements JA. Dependence of pressure-volume characteristics of lungs on intrinsic surface-active material. *Am J Physiol.* 1956;187:592-94.
20. Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol Neonate.* 2005;87(4):308-16. doi: 10.1159/000084878.
21. Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chem Phys Lipids.* 2015;185:153-75. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2014.09.002.
22. Orgeig S, Hiemstra PS, Veldhuizen EJ, Casals C, Clark HW, Haczku A, et al. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;173:S43-54. doi: 10.1016/j.resp.2010.04.023.
23. Olmeda B, Martinez-Calle M, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. *Ann Anat.* 2017;209:78-92. doi: 10.1016/j.aanat.2016.09.008.
24. Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1408(2-3):79-89. doi: 10.1016/s0925-4439(98)00060-x.
25. Serrano AG, Pérez-Gil J. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system. *Chem Phys Lipids.* 2006;141(1-2):105-18. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2006.02.017.
26. Keating E, Zuo YY, Tadayyon SM, Petersen NO, Possmayer F, Veldhuizen RA. A modified squeeze-out mechanism for generating high surface pressures with pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1818(5):1225-34. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.12.007.
27. Hobi N, Giolai M, Olmeda B, Miklave P, Felder E, Walther P, et al. A small key unlocks a heavy door: the essential function of the small hydrophobic proteins SP-B and SP-C to trigger adsorption of pulmonary surfactant lamellar bodies. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(8):2124-34. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.028.
28. Olmeda B, Garcia-Alvarez B, Gomez MJ, Martinez-Calle M, Cruz A, Perez-Gil J. A model for the structure and mechanism of action of pulmonary surfactant protein B. *FASEB J.* 2015;29(10):4236-47. doi: 10.1096/fj.15-273458.
29. Martinez-Calle M, Prieto M, Olmeda B, Fedorov A, Loura LMS, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant protein SP-B nanorings induce the multilamellar organization of surfactant complexes. *Biochim Biophys Acta Biomembr [Internet].* 2020[cited 2020 Jun 12];1862(6):183216. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0005273620300420?via%3Dihub>
30. Almlen A, Stichtenoth G, Linderholm B, Haegerstrand-Bjorkman M, Robertson B, Johansson J, et al. Surfactant proteins B and C are both necessary for alveolar stability at end expiration in pre-mature rabbits with respiratory distress syndrome. *J Appl Physiol.* 2008;104(4):1101-8. doi: 10.1152/jappphysiol.00865.2007.
31. Roldan N, Perez-Gil J, Morrow MR, Garcia-Alvarez B. Divide & conquer: surfactant protein SP-C and cholesterol modulate phase segregation in lung surfactant. *Biophys J.* 2017;113(4):847-59. doi: 10.1016/j.bpj.2017.06.059.
32. Palaniyar N, Ikegami M, Korfhagen T, Whitsett J, McCormack FX. Domains of surfactant protein A that affect protein oligomerization, lipid structure and surface tension. *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol.* 2001;129(1):109-27. doi: 10.1016/s1095-6433(01)00309-9.
33. Perez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(7-8):1676-95. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.05.003.
34. Blanco O, Pérez-Gil J. Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat respiratory distress syndrome: role of the different components in an efficient pulmonary surfactant. *Eur J Pharmacol.* 2007;568(1-3):1-15. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.04.035.
35. Tridente A, De Martino L, De Luca D. Porcine vs bovine surfactant therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes. *Respir Res.* 2019;20(1):28. doi: 10.1186/s12931-019-0979-0.
36. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015[cited 2020 May 17];12:CD010249. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010249.pub2/full>
37. Ghodrat M. Lung surfactants. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63(16):1504-21. doi: 10.2146/ajhp060002.
38. Ramanathan R, Biniwale M, Sekar K, Hanna N, Golombek S, Bhatia J, et al. Synthetic surfactant CHF5633 compared with poractant alfa in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a multicenter, double blind, randomized, controlled clinical trial. *J Pediatr [Internet].* 2020[cited 2020 Jun 24]; S0022-3476(20)30725-3. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(20\)30725-3/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30725-3/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.024.
39. Rudiger M, Tolle A, Meier W, Rustow B. Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(2): L379-83. doi: 10.1152/ajplung.00176.2004.
40. Tausch HW, Lu K, Ramirez-Schrempp D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23:11-5.
41. Holm BA, Wang Z, Egan EA, Notter RH. Content of dipalmitoyl phosphatidylcholine in lung surfactant: ramifications for surface activity. *Pediatr Res.* 1996;39(5):805-11. doi: 10.1203/00006450-199605000-00010.

42. Perez-Gil J, Tucker J, Simatos G, Keough KM. Interfacial adsorption of simple lipid mixtures combined with hydrophobic surfactant protein from pig lung. *Biochem Cell Biol.* 1992;70(5):332-8. doi: 10.1139/o92-051.
43. Bernardino de la Serna J, Perez-Gil J, Simonsen AC, Bagatolli LA. Cholesterol rules: direct observation of the coexistence of two fluid phases in native pulmonary surfactant membranes at physiological temperatures. *J Biol Chem [Internet].* 2004[cited 2020 Apr 29];279(39):40715-22. Available from: <https://www.jbc.org/content/279/39/40715.long>.
44. Notter RH, Wang Z, Egan EA, Holm BA. Component-specific surface and physiological activity in bovine-derived lung surfactants. *Chem Phys Lipids.* 2002;114(1):21-34. doi: 10.1016/s0009-3084(01)00197-9.
45. Bernhard W, Mottaghian J, Gebert A, Rau GA, von Der HH, Poets CF. Commercial versus native surfactants. Surface activity, molecular components, and the effect of calcium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4):1524-33. doi: 10.1164/ajrcm.162.4.9908104.
46. Seeger W, Grube C, Gunther A, Schmidt R. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. *Eur Respir J.* 1993;6(7):971-7.
47. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K, North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(3):109-19. doi: 10.1055/s-2004-823779.
48. Lemyre B, Fusch C, Schmölzer GM, Bouali NR, Reddy D, Barrowman N, et al. Poractant alfa versus bovine lipid extract surfactant for infants 24+0 to 31+6 weeks gestational age: a randomized controlled trial. *PLoS One [Internet].* 2017[cited 2020 May 12];12(5):e0175922. doi: 10.1371/journal.pone.0175922.
49. Danhaive O, Chapin C, Horneman H, Cogo PE, Ballard PL. Surface film formation in vitro by infant and therapeutic surfactants: role of surfactant protein B. *Pediatr Res.* 2015;77(2):340-6. doi: 10.1038/pr.2014.176.
50. Hite RD, Grier BL, Waite BM, Veldhuizen RA, Possmayer F, Yao LJ, et al. Surfactant protein B inhibits secretory phospholipase A2 hydrolysis of surfactant phospholipids. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(2):L257-65. doi: 10.1152/ajplung.00054.2011.
51. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatr-rics [Internet].* 2009[cited 2020 May 12];124(5): e950-7. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/124/5/e950.long>.
52. Cogo PE, Facco M, Simonato M, De Luca D, De Terlizi F, Rizzotti U, et al. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):510-7. doi: 10.1007/s00134-010-2091-2.
53. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics [Internet].* 1999[cited 2020 May 15];103(2):e24. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/103/2/e24.long>.
54. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2007[cited 2020 Jul 12];4:CD003063. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003063.pub3/full>
55. Barkhuff WD, Soll RF. Novel surfactant administration techniques: will they change outcome? *Neonatology.* 2019;115(4):411-22. doi: 10.1159/000497328.
56. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq$ 27 weeks). *Paediatr Anaesth.* 2007;17(4):364-9. doi: 10.1111/j.1460-9592.2006.02126.x.
57. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(4):F243-8. doi: 10.1136/adc.2010.192518.
58. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics [Internet].* 2013[cited 2020 May 30];131(2):e502-9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=23359581>
59. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(2):228-34. doi: 10.1097/MOP.0000000000000878.
60. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RN, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(4): F378-83. doi: 10.1136/archdischild-2018-315015.
61. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(6):611-24. doi: 10.1001/jama.2016.10708.
62. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):F655-9. doi: 10.1136/archdischild-2018-316557.
63. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012[cited 2020 May 7];11(11):CD001456. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001456.pub2/full>
64. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012[cited 2020 Jul 1];3:CD000510. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000510.pub2/full>
65. Wright CJ, Polin RA, Kirpalani H. Continuous positive airway pressure to prevent neonatal lung injury: how did we get here, and how do we improve? *J Pediatr.* 2016;173:17-24. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.059.



**ЭКЗОГЕННЫЕ СУРФАКТАНТЫ ПРИРОДНОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ  
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА –  
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ СОСТАВ, БИОФИЗИЧЕСКИЕ  
СВОЙСТВА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

*Д.А. Добрянский*

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

**Резюме.** Респираторный дистресс-синдром (РДС) остается важной причиной заболеваемости и смертности недоношенных детей в Украине и мире. С момента определения сурфактантной недостаточности как основной причины этого заболевания достигнутый значительный прогресс в изучении структуры и функции легочной сурфактантной системы, а также возможностей создания и эффективного применения препаратов экзогенного сурфактанта. Безпрецедентные многолетние фундаментальные, экспериментальные и клинические исследования обеспечили клиническую доступность многочисленных препаратов экзогенного сурфактанта, использование которых на сегодня считается одним из стандартов неонатологической помощи независимо от уровня развития страны. Однако, все эти препараты разные. Несмотря на то, что все сурфактанты, лицензированные для клинической практики, достоверно снижают летальность у недоношенных новорожденных от РДС, они отличаются по фосфолипидному и белковому составу, концентрации фосфолипидов, биофизическим свойствам, дозировке, возможностями неинвазивного введения, практическому применению и клинической эффективности. Сравнительные клинические исследования показали преимущества порактанта- $\alpha$ , который может назначаться в дозе, обеспечивающей доставку большего количества фосфолипидов в меньшем объеме препарата, содержит большее количество сурфактант-специфических белков (прежде всего, SP-B) и лицензирован для введения менее инвазивным методом. Именно на эту специфику свойств возлагают основные надежды разработчики синтетических сурфактантов третьего поколения, которые уже продемонстрировали свою клиническую эффективность. Этот обзор представляет современные данные о структуре, составе и биофизических свойствах легочного сурфактанта, подает сравнительную характеристику наиболее употребляемых препаратов экзогенного сурфактанта животного происхождения и характеризует дополнительные предпосылки эффективного применения сурфактантной терапии.

**Ключевые слова:** экзогенные сурфактанты животного происхождения; свойства; клиническая эффективность; респираторный дистресс-синдром; недоношенные младенцы.

**Контактна інформація:**

**Добрянський Дмитро Олександрович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

**Контактний телефон:** +38(067)2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

**Контактная информация:**

**Добрянский Дмитрий Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79010, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

**EXOGENOUS SURFACTANTS OF NATURAL  
ORIGIN IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY  
DISTRESS SYNDROME - COMPARATIVE  
COMPOSITION, BIOPHYSICAL PROPERTIES AND  
CLINICAL EFFECTIVENESS**

*D.O. Dobryanskyi*

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

**Summary.** Respiratory distress syndrome (RDS) remains an important cause of morbidity and mortality in premature infants in Ukraine and around the world. Since the determination of surfactant deficiency as the main cause of this disease, significant progress has been made in studying the structure and function of the pulmonary surfactant system, as well as the possibilities of creating and effective use of exogenous surfactant preparations. Unprecedented long-term fundamental, experimental and clinical studies have ensured the clinical availability of numerous exogenous surfactant preparations, the use of which is currently considered one of the standards of neonatal care, regardless of the level of development of the country. However, all these surfactants are not alike. Although all surfactants licensed for clinical practice significantly reduce mortality in preterm infants from RDS, they differ in phospholipid and protein composition, phospholipid concentration, biophysical properties, dosage, possibilities of less invasive administration, applicability, and clinical efficacy. Comparative clinical studies have shown the benefits of poractant- $\alpha$ , which can be administered at a dose that provides more phospholipids in a smaller volume, contains more surfactant-specific proteins (primarily SP-B), and is licensed for administration by the less invasive method. The developers of third-generation synthetic surfactants, which have already demonstrated their clinical effectiveness, place their main hopes on the imitation of these properties. This review presents current data on the structure, composition, and biophysical properties of pulmonary surfactant, provides a comparative description of the most commonly used preparations of exogenous surfactant of animal origin, and characterizes additional prerequisites for the effective use of surfactant therapy.

**Keywords:** exogenous animal origin surfactants; properties; clinical effectiveness; respiratory distress syndrome; premature infants.

**Contact Information:**

**Dmytro Dobryanskyi** - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

**Contact address:** st. Pekarska, 69, Lviv, 79010, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>



УДК: 616-053.31/.32-07:611.814:577.17  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.10НОВІ ДЕФІНІЦІЇ ВЕДЕННЯ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ХВОРОБАМИ  
ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ

Т.М. Клименко, Г.А. Кузєнкова

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

**Вступ.** Проблема виходжування передчасно народжених дітей залишається надзвичайно актуальною і має гостре медико-соціальне та економічне значення. Важливим патогенетичним фактором провідних захворювань передчасно народжених дітей є ушкодження тканин внаслідок окислювального стресу. Одним з перспективних напрямків у терапевтичному підході до хвороб окислювального стресу є корекція антиоксидантного статусу новонародженого. У сучасному пошуку безпечного та ефективного засобу велику увагу дослідники приділяють мелатоніну, - нейрогормону, що секретується шишкоподібною залозою, та має виражену антиоксидантну та протизапальну дію.

**Мета роботи** - проаналізувати сучасні дані щодо онтогенезу епіфізу, світового досвіду терапії мелатоніном для етіопатогенетичного обґрунтування використання мелатоніну у виходжуванні новонароджених з перинатальною патологією та висвітлення проблем і перспектив.

**Результати дослідження.** Реактивність та адаптивність пінеальної залози є вагомим ланкою компенсації перинатальної патології. Становлення нейроендокринної функції епіфізу відбувається постнатально, внутрішньоутробний плід повністю залежить від трансплацентарного мелатоніну. Передчасно народжені діти мають суттєву затримку ритмічної продукції мелатоніну і істотний його дефіцит порівняно із доношеними новонародженими, окрім того, доведеним фактом є наявність десинхронозу у дітей з перинатальною патологією та у передчасно народжених. Сучасні наукові дані щодо використання екзогенного мелатоніну в якості замісної антиоксидантної терапії хвороб окислювального стресу у передчасно народжених дітей виявляються досить обґрунтованим та перспективним. Численні дослідження довели ефективність мелатоніну у комплексній терапії таких перинатальних патологій, як гіпоксичне ураження центральної нервової системи, респіраторний дистрес синдром, бронхолегенева дисплазія, ретинопатія недоношених, неонатальний сепсис, а також, у якості антенатального нейропротекторного засобу. Проте не існує єдиного погляду на цільову терапевтичну концентрацію та дозування мелатоніну в неонатальній практиці. Контраверсійність фармакокінетичних даних є одним з обмежень широкого використання мелатоніну у виходжуванні передчасно народжених дітей. Для етіопатогенетичного обґрунтування оптимальної терапевтичної дози мелатоніну необхідні подальші дослідження адаптивних та компенсаторних можливостей пінеальної залози у передчасно народжених дітей.

**Висновки.** Напрямок майбутніх клінічних досліджень щодо розширення панелі використання мелатоніну у передчасно народжених дітей, уточнення терапевтичного діапазону та можливості динамічного коригування дози в залежності від встановлення власної пінеальної функції є перспективним.

**Ключові слова:** мелатонін; недоношеність; шишкоподібна залоза.

**Вступ**

Щороку у світі близько 15 мільйонів дітей народжуються передчасно, що складає майже 11% від усіх пологів, і ця цифра неухильно зростає, а недоношеність залишається головною причиною неонатальної смертності у світі, як найменш, протягом останнього десятиріччя [1]. За даними UNICEF у 2018 році передчасне народження складало 18% всіх причин дитячої смертності до 5 років. У порівнянні з 2017 роком цей показник виріс майже на 2% [2]. У зв'язку з цим проблема виходжування передчасно народжених дітей залишається актуальною і має гостре медико-соціальне та економічне значення. Важливим патогенетичним фактором провідних захворювань передчасно народжених дітей є ушкодження тканин внаслідок окислювального стресу.

Окислювальний стрес виникає як результат дисбалансу між продукцією вільних радикалів та захисною здатністю антиоксидантів. Організм передчасно народженої дитини, пристосований до функціонування лише у гіпоксичному середовищі, є найбільш уразливим до ушкоджуючої дії гіпероксії. Народження саме по собі є окислювальним стресовим фактором, який діє у поєднан-

ні з іншими чинниками, такими як гіпоксія, гіпероксія, реперфузія та запалення, призводить до швидкого виснаження пристосовних механізмів. Власні захисні системи у передчасно народженої дитини є незрілими, у них відмічається зниження рівнів таких антиоксидантних факторів, як вітамін Е, β-каротин, мелатонін, церулоплазмін, трансферин, супероксиддисмутаза еритроцитів та ін. [3]. Окислювальний стрес бере участь у патогенезі багатьох захворювань плода та новонародженого, що характеризуються вільно-радикальними ураженнями клітин, тканин та органів (мозку, легень, сітківки, кишечника, нирок тощо) [4]. У 1988 році норвезький педіатр OD Saugstad вперше запропонував термін «The oxygen radical disease in neonatology» - «киснево-радикальне захворювання в неонатології». Під цим поняттям за подібними патогенетичними механізмами було поєднано такі хвороби, як бронхолегенева дисплазія (БЛД), некротизуючий ентероколіт (НЕК), ретинопатія недоношених (РН), внутрішньочерепний крововилив (ВЧК), персистуюча відкрита артеріальна протока (ВАП) та інші [5]. З того часу ведеться пошук можливих шляхів упередження розвитку окислювального стресу у передчасно

народжених дітей та зменшення його ушкоджуючої дії на тканини.

Одним із перспективних напрямків у терапевтичному підході до хвороб окислювального стресу є підвищення антиоксидантного статусу новонародженого. У пошуку безпечної та ефективно молекули значну увагу дослідники приділяють мелатоніну - нейрогормону, що секретується шишкоподібною залозою. Мелатонін має виражену антиоксидантну та протизапальну дію, він здатний зв'язувати вільні радикали (активні форми кисню та азоту), а також є активатором інших захисних ферментативних систем, включаючи глутатіон, глутатіонредуктазу, пероксидазу та супероксиддисмутазу. Сукупні дані свідчать про те, що мелатонін має плейотропні біологічні функції, які контролюють циркадний ритм, окислювально-відновний гомеостаз, запалення, енергетичний обмін, контроль глікемії, ліпідний профіль, епігенетичну регуляцію та розвиток плода [6]. Ліпофільні властивості мелатоніну дозволяють йому легко перетинати більшість біологічних клітинних мембран, включаючи плацентарний та гематоенцефалічний бар'єр [4]. Мелатонін, завдяки своїй філогенетичній історії, здатності безпосередньо потрапляти у ЦНС та унікальним механізмам дії, регулює декілька, якщо не всі, нервові функції, серед яких нервовий розвиток, нейронний захист та нейропластичність [7].

**Мета роботи** – проаналізувати сучасні дані щодо онтогенезу епіфізу, світового досвіду терапії мелатоніном для етіопатогенетичного обґрунтування використання мелатоніну у виходжуванні новонароджених з перинатальною патологією та висвітлення проблем і перспектив.

Використання препаратів екзогенного мелатоніну у сучасній клінічній практиці. Вплив мелатоніну на організм людини є вагомим та різнобічним, і його потенційне застосування у фармакотерапії є багатообіцяючим. Снодійний ефект мелатоніну відомий вже давно, на сучасному етапі досліджуються можливості його застосування при лікуванні певних порушень сну, наприклад, у осіб, які працюють у нічні зміни, десинхронозів, пов'язаних зі зміною часових поясів, у гериатричних хворих з циркадною дисфункцією або у сліпих [8]. Мелатонін може затримувати процес старіння, впливає на сприйняття болю, прямо та опосередковано регулює функцію статевих залоз людини. Впливаючи на моторику кишечника та екскреторну функцію травної системи, цей нейрогормон відіграє роль у шлунково-кишкових розладах та у розвитку таких хвороб, як виразка шлунку, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба або синдром роздратованого кишечника. Він також регулює секрецію інших гормонів, наприклад, пролактину, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, адренкортикотропного гормону, соматотропіну, тироліберину. Більше того, він впливає на інсулінозалежний метаболізм глюкози і може відігравати певну роль у патогенезі цукрового діабету. Антиоксидантні та гіполіпідемічні властивості цього гормону відповідають за його протективну роль при таких захворюваннях, як артеріальна гіпертензія та

ішемічна хвороба серця, досліджується його потенціал у терапії атеросклерозу [8].

У сучасній педіатричній практиці нейропротективна дія мелатоніну знайшла широкого використання. Найпоширенішою сферою використання мелатоніну залишається лікування інсомнії у здорових дітей та при різноманітних патологічних станах. Частота інсомнії у дітей із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) становить 70%, і мелатонін має певні переваги у лікуванні інсомнії у цих пацієнтів без коморбідних депресивних симптомів. Пенджа та ін. (2019) опублікували результати рандомізованого контрольованого дослідження, які дають переконливі докази ефективності мелатоніну у дітей із СДУГ, які зазнають первинного безсоння [9].

Порушення сну є частими також у пацієнтів із розладами аутистичного спектру (РАС), при цьому оцінка поширеності становить від 30% до 53% і може погіршити симптоми аутизму. Часто повідомляється про порушення рівня мелатоніну в денний або нічний час порівняно зі здоровими дітьми відповідного віку, що дозволяє припустити, що використання мелатоніну може покращити параметри сну у дітей з РАС. Проведене дослідження дівчат із синдромом Ретта виявило, що лікування мелатоніном у дозі 2,5–7,5 мг скорочувало час настання сну та збільшувало загальну тривалість сну, але дослідження дітей із туберозним склерозом (генетичний стан, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку РАС) виявили, що лікування мелатоніном збільшує тривалість нічного часу, хоча і не зменшує затримку настання сну. Ці дослідження говорять про те, що етіологія розладів аутистичного спектру та дефіцит ацетил-серотоніну-N-метил-трансферази (ферменту, який каталізує кінцеву реакцію в біосинтезі мелатоніну) можуть впливати на ефективність мелатоніну у деяких пацієнтів з аутизмом, і що (коли відомо) етіологію слід враховувати, розглядаючи її як варіант лікування. У більшості дітей (80%) із РАС ефективно виявилася пероральна доза мелатоніну 1-3 мг, яка вводилася за 30 хв. до сну. У найпотужнішому на сьогоднішній день рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні було виявлено, що лікування мелатоніном прискорювало настання сну та покращувало його якість у хворих на РАС з персистентною інсомнією. Використання мелатоніну у пацієнтів з аутизмом особливо цікаво через повідомлення про порушення в центральній та периферичній нейробіології серотоніну, хоча зв'язок між мелатоніном та серотоніном ще потребує детальнішого дослідження [9].

Особливого значення сьогодні набуває застосування мелатоніну для лікування дітей з фебрильними судомою та епілептичними нападами. Доведено, що ця група пацієнтів має нижчий рівень мелатоніну у сироватці, порівняно з контролем. Включення мелатоніну до комплексної протиепілептичної терапії дозволяє краще контролювати частоту та інтенсивність судом у дітей з медикаментозно-резистентною епілепсією [8]. Також було висловлено припущення, що мелатонін має ефект гамма-оксимасляної кислоти та може гальмувати системи збудження під час сну. На основі

цих висновків Jain та ін. провели рандомізоване, подвійне сліпе перехресне дослідження 11 дітей з епілепсією та порушеннями сну [10], результати яких вказували на те, що мелатонін значно знизив латентний період сну, не збільшував щільність спайка або частоту припадків, подовжував тривалість повільного-хвильового сну і знижував тривалість фази швидкого сну. Автори дійшли висновку, що більш масштабне дослідження мелатоніну повинно враховувати його безпеку, переносимість та вторинні результати у дітей з епілепсією.

Седативні та заспокійливі властивості мелатоніну широко впроваджуються в анестезіології. Його антиноцицептивні ефекти були продемонстровані в різних моделях болю у тварин, включаючи гострий, запальний та невропатичний біль [11]. Повідомлялося, що мелатонін у якості допоміжної терапії покращує сон, вираженість болю, оцінку чутливості у балах та загальні терапевтичні показники у пацієнтів, які страждають на фіброміалгію [12]. Крім того, у пацієнтів із скронево-нижньощелепним розладом, які приймали 5 мг мелатоніну протягом 28 днів, спостерігалось значне поліпшення показників болю (у середньому 44% пацієнтів), поріг болю при тиску (у середньому 39%) та якості сну (у середньому 42%) порівняно з плацебо; вплив на біль і якість сну були незалежними один від одного. Дози супутніх анальгетиків були також значно зменшені у групі мелатоніну ( $P < 0,01$ ) [13]. Рандомізоване, паралельне, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, проведене у Бразилії, виявило залежну від дози анальгетичну дію на больовий поріг та толерантність при сублінгвальних дозах мелатоніну в 0,05, 0,15 та 0,25 мг / кг (максимум 20 мг). Обидва пороги болю (при нагріванні та тиску) та толерантність були значно підвищені за допомогою однієї дози 0,15 мг / кг. Статистично значуще збільшення седативного ефекту спостерігалися при дозах 0,15 та 0,25 мг / кг порівняно з дозою 0,05 мг / кг та плацебо. Ніяких побічних ефектів, крім седативного впливу, не відмічалось [11]. Аналогічно, значно менші дози седативних засобів (наприклад, гідроксизин, лоразепам, пропofол) були потрібні пацієнтам з високим ризиком, які отримували 3 мг мелатоніну двічі на день починаючи з 3 доби перебування у відділеннях інтенсивної терапії, порівняно з контролем, у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні ( $n = 82$ ). Мелатонін також сприяв значно більш ранньому відлученню від нейроактивних препаратів ( $P = 0,002$ ) та штучної вентиляції легень ( $P = 0,046$ ), зниженню витрат, зниженню глибоких седативних станів, поліпшенню показників збудження / седації ( $P = 0,05$ ) та поліпшенню неврологічних показників (таких як біль, тривога, збудження чи потреба у фізичних обмеженнях [ $P < 0,01$  для кожного]). Ніяких клінічно значущих побічних ефектів, пов'язаних з мелатоніном, не спостерігалось [14].

Таким чином, в останні десятиріччя інтерес дослідників до можливостей клінічного використання препаратів мелатоніну зростає. Унікальні властивості цього нейрогормону відкривають подальші перспективи його застосування у різних галузях сучасної медицини.

Сучасні уяви про пінеальну функцію у новонароджених та передчасно народжених дітей. Дослідження онтогенезу ендокринної функції епіфізу довели, що під час вагітності плід повністю залежить від мелатоніну, що отримує трансплацентарно. Продукція пінеального мелатоніну у вагітних збільшується у міру прогресування вагітності. Материнський мелатонін вільно перетинає плаценту і досягає фетального кровообігу, виявляючи в організмі плода чисельні важливі ефекти: формує циркадні та сезонні ритми, готує нейроендокринну систему плода до адаптації до майбутнього середовища, сприяє адекватному нейророзвитку плода [15]. Становлення гормон-синтетичної функції пінеалоцитів відбувається постнатально, при терміновому народженні ефективна продукція мелатоніну розвивається приблизно у віці 9 тижнів, а циркадний ритм формується на 11 тижні після народження [16]. Питання адаптивності шишковидної залози при передчасному народженні ще й досі залишається відкритим. Особливого значення набуває дослідження можливостей становлення нейроендокринної функції епіфізу у новонароджених з дуже та надзвичайно низькою вагою тіла, які цілодобово перебувають у відділеннях інтенсивної терапії та потерпають від яркого освітлення та високого рівня шуму.

У 1992 році, під час дослідження у Южній Австралії, було доведено, що передчасно народжені діти мають затримку ритмічної продукції мелатоніну у порівнянні з доношеними новонародженими. Було зроблено висновок про те, що нервові центри, відповідні за генерацію біоритмів та гормональний імритинг пінеальні залози, не спроможні прискорити свій розвиток після передчасних пологів [17]. У 2013 році при проведенні дослідження фармакокінетики мелатоніну у 16 дітей, народжених до 31 тижня гестації, базові рівні його у сироватці визначалися як низькі або не визначалися зовсім [18].

Перспективне багатоцентрове дослідження MELIP у Франції, до якого було включено 209 новонароджених від 24 до 41 тижня гестації, виявило істотно більший дефіцит мелатоніну  $\leq 7$  пг/мл у дітей, що народилися до 34 тижня гестації, у порівнянні з дітьми, які народилися після цього терміну (78% проти 57% у першу добу, та 81% проти 34% у третю добу). Окрім того, рівні екскреції метаболіту мелатоніну з сечею у передчасно народжених дітей, які було виміряно в еквівалентні терміни скоригованого віку, не досягли аналогічних показників доношених дітей [19]. Це найбільш потужне на сьогоднішній день дослідження доводить від'ємний зв'язок між терміном гестації та функціональною активністю шишковидної залози. У зв'язку з отриманими даними, використання екзогенного мелатоніну в якості замісної антиоксидантної терапії хвороб окислювального стресу у передчасно народжених дітей виявляється досить обґрунтованим та перспективним.

Клінічний досвід використання мелатоніну у лікуванні передчасно народжених новонароджених.

Мелатонін та перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС. Перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС є одним з найважливіших патологічних



станів у передчасно народжених дітей, що призводить до затримки психомоторного розвитку, дитячого церебрального паралічу, епілепсії. По оцінках експертів, важкі гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС є причиною 23% летальних випадків серед усіх 2,8 мільйонів неонатальних смертей щорічно [20]. У багатьох експериментальних дослідженнях на тваринних моделях мелатонін демонструє виражену нейропротективну дію, забезпечує захист від окислювального та високоенергетичного стресу, зменшує нейрозапалення та підтримує генез і дозрівання нервових клітин [21, 22]. Наприклад, у моделі гострого неонатального гіпоксично-геморагічного ушкодження ЦНС у щурів системне введення мелатоніну через 1 годину після дії ушкоджуючого фактору зменшувало тривалість атрофії головного мозку та призводило до поліпшення когнітивної та сенсомоторної функції [23]. Дослідження комплексної терапії перинатальних ушкоджень ЦНС на новонароджених поросятах продемонструвало, що мелатонін має потенціюючий ефект при його одномоментному використанні з гіпотермією та іншими нейропротективними засобами [24]. Результати цих експериментальних досліджень на тваринах стали підставою для проведення клінічних випробувань мелатоніну для нейропротекції у передчасно народжених дітей. У 2015 році у США сумісно з Єгиптом було проведено пілотне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, яке продемонструвало переваги використання мелатоніну у комплексній терапії гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у доношених новонароджених [25].

Мелатонін та респіраторний дистрес синдром. Респіраторний дистрес синдром є найпоширенішим захворюванням легень у передчасно народжених дітей. Відповідно до європейських даних летальність, пов'язана з РДС, може досягати 10%, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя. В Україні частота РДС у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей [26]. У патогенезі респіраторного дистрес синдрому, поряд з недостатністю сурфактанту, важливою ланкою є раптове збільшення постачання кисню після пологів, що призводить до надвиробництва вільних радикалів та виснаження антиоксидантів. Окислювальний стрес сприяє експресії цитокінів та розвитку локального запального процесу [27]. У 2004 році в Італії E Gitto та ін. вперше випробували мелатонін в терапії респіраторного дистрес синдрому 3-4 ступеню у 74 передчасно народжених дітей (до 33 тижня гестації). 40 пацієнтів отримували 10 доз мелатоніну (10 мг/кг), інші 34 – плацебо. В ході дослідження було доведено, що мелатонін знижує продукцію прозапальних цитокінів та співвідношення нітритів/нітратів у трахеобронхіальному секреті, купує локальне запалення легеневої тканини та покращує клінічний перебіг РДС [28]. У 2005 році було доведено захисну дію мелатоніну при механічній вентиляції дітей з бронхолегеневою дисплазією завдяки його протизапальним та антиоксидантним властивостям [29]. Найсучасніше дослідження вазоактивної дії мелатоніну на тва-

ринній моделі артеріальної легеневої гіпертензії у новонароджених демонструє, що він покращує судинну реактивність на легеневому рівні, знижує тиск у легеневій артерії та зменшує контрактильну відповідь на вазоконстриктори. Водночас мелатонін виявляє виражений антиокислювальний ефект за рахунок індукції захисних ензимів [30].

Мелатонін та бронхолегенева дисплазія. Бронхолегенева дисплазія (БЛД), як ускладнення респіраторного дистрес синдрому, уражує 25-50% передчасно народжених дітей з екстремально малою вагою тіла при народженні (<1000 г) [31]. БЛД є одною з головних причин формування хронічної хвороби легень у дітей, а за рівнем витрат на охорону здоров'я за респіраторними причинами серед дитячого населення вона займає друге місце, поступаючись лише бронхіальній астмі. Вплив гіпероксії, штучної вентиляції легень та бактеріальне інфікування збільшує вироблення вільних радикалів, які спричиняють запалення і травмування слизової легень, сприяючи розвитку БЛД. Численні клінічні випробування спрямовані на пом'якшення окислювального стресу у передчасно народжених дітей шляхом нейтралізації вільних форм кисню. Незважаючи на успішні випробування антиоксидантної терапії БЛД на тваринних моделях, дискусія щодо правомірності цієї тактики ще ведеться [32]. Для встановлення ефективності мелатоніну у попередженні розвитку БЛД в Університетській лікарні Танта з липня 2016 року по березень 2018 року було проведено перспективне рандомізоване клінічне випробування, до якого було включено 100 передчасно народжених дітей з тяжким перебігом респіраторного дистрес синдрому [33]. Досліджуваних новонароджених розділили на 2 групи: групу 1, яка отримувала мелатонін, і групу 2 - без мелатоніну. Для встановлення ураження легеневої тканини проводилася оцінка рівнів  $\beta$ 2-мікроглобуліну в сечі та рівня глікопротеїну Krebs von den Lungen-6 (KL-6) у сироватці крові; вимірювання проводилися на 3-й та 10-й день перебування у лікарні. Окрім цього, визначалася тривалість перебування новонароджених в інкубаторі та кількість випадків підтвердженої БЛД. За результатами дослідження було встановлено, що у новонароджених 1 групи, які отримували мелатонін, відбулося значне зниження рівнів  $\beta$ 2-мікроглобуліну у сечі та KL-6 у сироватці крові порівняно з відповідними рівнями у новонароджених групи 2, які не приймали мелатонін ( $P < 0,05$ ). Відмічалася значне зменшення часу перебування в інкубаторі новонароджених 1 групи ( $P < 0,05$ ). Також у новонароджених, які отримували мелатонін, спостерігалася значне зниження розвитку встановлених випадків БЛД порівняно з групою дітей, яким мелатонін не вводився ( $P < 0,05$ ). На підставі цього дослідження було зроблено висновок про те, що мелатонін може використовуватися як допоміжна терапія для профілактики БЛД у передчасно народжених дітей.

Мелатонін та ретинопатія недоношених. Ретинопатія недоношених - вазопроліферативне захворювання сітківки, властиве для передчасно народжених дітей, залишається головною причиною сліпоти серед дитячого населення у роз-



винених країнах. Загальна захворюваність на ретинопатію недоношених серед передчасно народжених дітей становить 16% [27]. Лише у США щороку близько ретинопатія недоношених уражує близько 16000 дітей з екстремально малою вагою тіла при народженні і стає причиною 14% випадків втрати зору [34]. Приймаючи до уваги міцний пінеально-ретинальний зв'язок, антиангіогенні та антиоксидантні властивості мелатоніну та його модулюючий вплив на активність ретинальних нейронів, було висунуто гіпотезу, що мелатонін може впливати на різні ланки патогенезу ретинопатії недоношених. Експериментальну модель ретинопатії недоношених було створено на щурах, лікування контрольної групи проводилось шляхом щоденного інтраперитонеального введення мелатоніну протягом 14 діб. У ході експерименту було з'ясовано, що в період початкового порушення постнатального розвитку судин сітківки мелатонін підтримує стабілізацію гематоретинального бар'єру, а також виявляє виражені антиоксидантні та антиангіогенні властивості [35]. Вивчення дії мелатоніну на клітинному та молекулярному рівнях виявило, що мелатонін регулює не тільки експресію генів, що кодують антиоксидантні ферменти, але також обмежує запрограмовані процеси загибелі клітин у сітківці плода піддослідних тварин. Крім того, мелатонін може відносно модулювати гени в сімействі HIF1, TNF- $\alpha$  і VEGF, тим самим діючи як пряма антиангіогенна молекула [36]. У піддослідних тварин з киснево-індукованою ретинопатією, що отримували мелатонін, достовірно знизилася кількість аваскулярних та неоваскулярних зон, так само, як і кількість вазопроліферативних ендотеліоцитів всередині неоваскулярної зони. Таким чином, мелатонін попереджає та значно пригнічує патологічний вазопроліферативний процес, захищає клітки нейроглії та має потужний протизапальний ефект, що робить його перспективною молекулою у пошуку терапії ретинопатії недоношених [37]. Проте, дія екзогенного мелатоніну на сітківку передчасно народженої дитини потребує поглибленого вивчення, окрім того, недостатньо вивченими є процеси встановлення циркадної продукції мелатоніну у передчасно народжених дітей в умовах відділень інтенсивної терапії та вплив патологічного ураження сітківки на цей процес.

Мелатонін як антенатальний нейропротектор. Встановлено, що мелатонін є безпечним засобом, що проникає крізь плацентарний та гематоенцефалічний бар'єр, і виявляє нейрозахисну дію у плодів при вагітності високого ризику. Ефективність антенатального введення мелатоніну було вже доведено на тваринних моделях [38], наразі триває дослідження Protect-me – рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах, яке має за ціль оцінити нейропротективну дію допологового введення мелатоніну при затримці внутрішньоутробного росту плода з раннім маніфестом [39].

Мелатонін і неонатальний сепсис. Новим поворотом у лікуванні перинатальних інфекцій стало застосування мелатоніну у передчасно народжених дітей із сепсисом. Неонатальний сепсис являє собою важливу причину смертності у ново-

народжених, захворюваність ним становить 1–10 випадків на 1000 народжених дітей, а смертність до 20%, що спостерігається у глибоко недоношених новонароджених. Хоча поліпшення неонатального догляду зменшило питому вагу раннього неонатального сепсису у доношених, передчасно народжені діти залишаються групою високого ризику як для раннього, так і для пізнього сепсису та їх наслідків [40]. Незважаючи на десятиліття досліджень, точний механізм порушення роботи органів при сепсисі досі не вивчений повністю. Окислювальний стрес, що виникає внаслідок дисбалансу між прооксидантними та антиоксидантними факторами, бере участь у патогенезі сепсису, і відіграє особливу роль у формуванні поліорганної недостатності. Нещодавно було визнано, що прийом антиоксидантів може мати переваги в лікуванні септичних хворих. Серед усіх антиоксидантів мелатонін відіграє характерну роль як антиоксидантний, протизапальний та антиапоптозичний засіб. За даними клінічного дослідження було встановлено, що короткочасна ад'ювантна терапія мелатоніном у поєднанні з іншими втручаннями може сприяти поліпшенню клінічного перебігу сепсису у новонароджених [41].

Проведене у Єгипті клінічне дослідження довело, що мелатонін поліпшує лабораторні показники та знижує летальність у передчасно народжених дітей від раннього неонатального сепсису. У цьому дослідженні 40 передчасно народжених дітей із раннім неонатальним сепсисом було поділено на групи: група мелатоніну (MT, n=20) отримувала традиційну терапію та додатково 20 мг мелатоніну на добу (перорально, в 2 прийоми по 10 мг), друга група (ТТ, n=20) – лише загальноприйняту сучасну терапію. Групу контролю склали умовно здорові передчасно новонароджені відповідного полу та терміну гестації. Було зафіксовано, що показники запалення в сироватці крові, а саме: загальна кількість лейкоцитів, абсолютна кількість нейтрофілів, кількість тромбоцитів і С-реактивний білок, були подібними до введення мелатоніну у всіх септичних пацієнтів. Однак через 72 год. після базальних призначень у групі мелатоніну загальна кількість лейкоцитів, абсолютна кількість нейтрофілів і С-реактивний білок були значно нижчими порівняно до групи традиційної терапії, а кількість тромбоцитів була значно більшою у ТТ-групі порівняно до групи MT. При оцінюванні показників середнього артеріального тиску та застосування інотропної підтримки не спостерігалось суттєвої різниці між групою мелатоніну та контрольною, тоді як група традиційної терапії показала значно менші рівні артеріального тиску та більшу потребу у використанні інотропів. Більше того, у групі MT була менша тривалість перебування порівняно з групою ТТ, і смертність у групі MT не спостерігалась, тоді як смертність у ТТ була у 6 випадках (30%). Слід зауважити, що побічних ефектів під час застосування мелатоніну не було зафіксовано [42].

Проблеми впровадження мелатоніну у неонатальну практику. Одним із обмежень щодо використання мелатоніну в неонатальних клінічних умовах є нестабільність фармакокінетичних даних при різних способах його введення та до-

зуванні. Дослідження фармакокінетики мелатоніну після ентерального введення у передчасно народжених дітей свідчать про інший профіль, порівняно з дорослими та експериментальними тваринами. Високі пікові концентрації в плазмі і довгий період напіввиведення вказують на те, що в неонатальних клінічних умовах можна досягти та підтримувати високі концентрації мелатоніну в сироватці крові за допомогою одноразового ентерального введення, що повторюється кожні 12/24 години [43]. Але на фармакокінетику мелатоніну у передчасно народжених немовлят суттєво впливають декілька факторів. Вміст жиру у недоношених (10%) є суттєво нижчим порівняно з дорослими та дітьми (20–25% та 15–20% відповідно), а враховуючи високу ліпофільність мелатоніну, це зменшує швидкість його утилізації та сприяє підвищенню концентрації у плазмі [44]. Іншим фактором, який змінює метаболізм мелатоніну, є взаємодія з іншими лікарськими препаратами, наприклад, кофеїн, який рутинно використовується у виходжуванні передчасно народжених, конкурує з мелатоніном за шляхи виведення. Зважаючи на незрілість ферментативних систем печінки та низьку ренальну секрецію, виявляється неприпустимим екстраполювати традиційне для дорослих дозування на неонатальну практику [44]. При цьому дослідники зазначають, що короткочасне лікування мелатоніном має надзвичайно високий профіль безпеки, дотація мелатоніну не пригнічує ендогенну секрецію та допомагає встановити власні циркадні ритми [45]. Для безпечного та ефективного лікування необхідно враховувати фізіологічні та морфологічні особливості організму передчасно народженої дитини, зовнішні фактори та втручання, які впливають на метаболізм лікарського засобу, та патологічні стани, які суттєво змінюють становлення власної пінеальної функції у новонародженого.

Таким чином, аналізуючи наведені клінічні дослідження мелатоніну у терапії передчасно народжених дітей, слід звернути увагу на те, що не існує єдиного погляду на дозування його у неонатальній практиці. У різних дослідженнях кількість введеної речовини варіює від 0,1 мкг/кг/год. протягом 2 годин до 10 мкг/кг внутрішньовенно дворазово з інтервалом в 1 годину. Така значуща різниця у показниках пояснюється тим, що не розроблена цільова терапевтична концентрація діючої речовини у плазмі крові, а використання якості стандарту досягнення концентрації мелатоніну у плазмі дорослої людини є недоцільним. Прикладом неефективності використання препаратів мелатоніну при такому дозуванні є багаточислове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, яке було проведене у 2014 році Merchant et al. для оцінки нейропротек-

тивного ефекту мелатоніну у передчасно народжених дітей. У нього було включено 58 передчасно народжених дітей: 30 отримували мелатонін, 28 отримували плацебо у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на добу протягом 7 днів, починаючи з 48 год. після народження. Дозу мелатоніну (0,1 мкг/кг/год. протягом 2 годин) було підібрано для досягнення цільової концентрації у сироватці відповідно до рівню мелатоніну у дорослих. Під час проведення магнітно-резонансної томографії білої речовини в еквівалентному скоригованому віці не було виявлено різниці між групами [46]. Однак відсутність позитивного ефекту може бути пояснено порівняно низькою дозою, що вводилася в цьому дослідженні [47]. Вивчення вмісту мелатоніну у пуповинній крові новонароджених із тяжкими гемоліквородинамічними порушеннями при народженні й у першу добу життя виявило приблизно в 2 рази вищий рівень порівняно із здоровими новонародженими відповідних груп [48], що свідчить про більш інтенсивну нейроендокринну активність епіфізу в умовах стресової адаптації. Дані, отримані при вивченні тварин та людей, вказують на те, що нейропротекторна дія мелатоніну відбувається в дозах від 5 до 15 мкг/кг – 1, тобто набагато вищих, ніж необхідні для досягнення фізіологічних значень [43]. Але можливість виявити та доставити «відповідну дозу» екзогенного антиоксиданту недоношеній дитині сама по собі є проблемою. По-перше, мало що відомо про терапевтичний рівень антиоксидантів, необхідний для розрахунку схем дозування. Взагалі, припущення щодо дози ґрунтуються на обмежених дослідженнях рівня антиоксидантів у передчасно народжених дітей більш пізнього терміну гестації, мало даних щодо надзвичайно недоношених дітей. По-друге, ідеальний "терапевтичний" рівень, ймовірно, буде динамічною ціллю залежно від перебігу захворювання [32]. Таким чином, для встановлення оптимальної терапевтичної дози мелатоніну необхідні подальші дослідження адаптивних та компенсаторних можливостей пінеальної залози у передчасно народжених дітей.

#### Перспективи подальших досліджень

Основним напрямком майбутніх клінічних досліджень має бути розширення панелі використання мелатоніну у передчасно народжених дітей, встановлення терапевтичного діапазону мелатоніну, можливості динамічного коригування його дози в залежності від встановлення власної пінеальної функції.

#### Конфлікт інтересів.

Автори не зазначили будь-якого конфлікту інтересів.

#### Література

1. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonat Med.* 2016;21(2):74-9. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.007.
2. UNICEF. Neonatal mortality. The neonatal period is the most vulnerable time for a child. [Internet]. 2019[cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality>.
3. Shalaby E, editors. Antioxidants. IntechOpen [Internet]. 2019 [cited 2020 May 9]. Chapters 11. Matyas M, Zaharie G. Antioxidants at Newborns. Available from: <https://www.intechopen.com/books/antioxidants/antioxidants-at-newborns>.
4. Belvisi E, Carloni S, Tei M, Alagna MG, Santacrose A, Riccitelli M, et al. Protective effects of melatonin on free radical-induced oxidative stress. *J Pediatr Biochem.* 2016;6(2):103-9. doi: 10.1055/s-0036-1593813.
5. Saugstad OD. The oxygen radical disease in neonatology. *Indian J Pediatr.* 1989;56(5):585-93. doi: 10.1007/

BF02722373.

6. Hsu CN, Huang LT, Tain YL. Perinatal use of melatonin for offspring health: focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2020 Jul 12];20(22):5681. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5681> doi: 10.3390/ijms20225681.

7. Cipolla-Neto J, do Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev*. 2018;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.

8. Brzęczek M, Słonka K, Hyla-Klekot L. Melatonin - a pleiotropic hormone. *Pediatr Med Rodzinna*. 2016;12(2):127-33. doi: 10.15557/PiMR.2016.0011.

9. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med* [Internet]. 2019[cited 2020 May 30];17(1):77. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-1835-1> doi: 10.1186/s12967-019-1835-1.

10. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: Pro. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):51-65. doi: 10.1016/j.smrv.2004.04.003

11. Stefani LC, Muller S, Torres IL, Razzolini B, Rozisky JR, Fregni F, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response trial of the melatonin effect on the pain threshold of healthy subjects. *PLoS One* [Internet]. 2013[cited 2020 May 6];8(10):e74107. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074107> doi: 10.1371/journal.pone.0074107.

12. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50(3):267-71. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00836.x.

13. Vidor LP, Torres IL, Custódio de Souza IC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manag*. 2013;46(3):422-32. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019.

14. Mistraletti G, Umbrello M, Sabbatini G, Miori S, Taverna M, Cerri B, et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol*. 2015;81(12):1298-310.

15. do Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472-9. doi: 10.20945/2359-3997000000066.

16. Yates J. PERSPECTIVE: the long-term effects of light exposure on establishment of newborn circadian rhythm. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(10):1829-30. doi: 10.5664/jcsm.7426.

17. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):367-9. doi: 10.1210/jcem.75.2.1639937.

18. Merchant N, Azzopardi D, Counsell S, Gressens P, Dierl A, Gozar I, et al. Melatonin As A Novel neuroprotectant in preterm Infants - A Double Blinded Randomised Controlled Trial (mint Study). *Arch Dis Child* [Internet]. 2014[cited 2020 Mar 19];99(Suppl 2):A43.2-A43. Available from: [https://adc.bmj.com/content/99/Suppl\\_2/A43.2](https://adc.bmj.com/content/99/Suppl_2/A43.2) doi: 10.1136/archdischild-2014-307384.125.

19. Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist JF, Claustrat B, et al. Melatonin levels in preterm and term infants and their mothers. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2020 Mar 23];20(9):2077. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2077> doi: 10.3390/ijms20092077.

20. Parikh P, Juul SE. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *J Pediatr*. 2018;192:22-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.031.

21. Paprocka J, Kijonka M, Rzepka B, Sokół M. Melatonin in hypoxic-ischemic brain injury in term and preterm babies. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2019[cited 2020 Jul 13];9626715. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2019/9626715/> doi: 10.1155/2019/9626715.

22. Finch-Edmondson M, Morgan C, Hunt RW, Novak I. Emergent Prophylactic, Reparative and Restorative Brain Interventions for Infants Born Preterm With Cerebral Palsy. *Front Physiol* [Internet]. 2019[cited 2020 Apr 19];10:15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00015/full> doi: 10.3389/fphys.2019.00015.

23. Lekic T, Manaenko A, Rolland W, Virbel K, Hartman R, Tang J, et al. Neuroprotection by melatonin after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:201-6. doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8\_34.

24. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2013;136(1):90-105. doi: 10.1093/brain/aws285.

25. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-91. doi: 10.1038/jp.2014.186.

26. Знаменська ТК, Добрянський ДО, Воробійов ОВ. Лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених екзогенним сурфактантом (порахування альфа): клінічні рекомендації. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(1): 93-104. doi:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14.

27. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016[cited 2020 May 12];2016:2768365. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/2768365/> doi: 10.1155/2016/2768365.

28. Gitto E, Reiter RJ, Cordaro SP, La Rosa M, Chiurazzi P, Trimarchi G, et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. *Am J Perinatol*. 2004;21(4):209-16. doi: 10.1055/s-2004-828610.

29. Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, et al. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2005;39(3):287-93. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00251.x.

30. González-Candia A, Candia AA, Figueroa EG, Feixes E, Gonzalez-Candia C, Aguilar SA, et al. Melatonin long-lasting beneficial effects on pulmonary vascular reactivity and redox balance in chronic hypoxic ovine neonates. *J Pineal Res* [Internet]. 2020[cited 2020 May 17];68(1):e12613. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12613> doi: 10.1111/jpi.12613.

31. Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, NHuman Development Neonatal Research, between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1801-11. doi: 10.1056/NEJMoa1410689.

32. Ofman G, Tipple TE. Antioxidants & bronchopulmonary dysplasia: beating the system or beating a dead horse? *Free Radic Biol Med*. 2019;142:138-45. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.038.

33. Elfarargy M, Adam D, Al-Ashrawy G. Melatonin Supplementation as Adjuvant Therapy for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Neonates. *Iranian Journal of Neonatology*. 2020;11(2):85-90. doi: 10.22038/ijn.2020.41849.1692.

34. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):189-202. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.006.



35. Катаргина ЛА, Чеснокова НБ, Безнос ОВ, Осипова НА. Экспериментальное исследование возможности применения мелатонина в лечении и профилактике ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2016;6:59-63. doi: 10.17116/oftalma2016132659-63.
36. Doğanlar ZB, Güçlü H, Öztöpus Ö, Türkön H, Dogan A, Uzun M, et al. The role of melatonin in oxidative stress, DNA damage, apoptosis and angiogenesis in fetal eye under preeclampsia and melatonin deficiency stress. *Curr Eye Res*. 2019;44(10):1157-69. doi: 10.1080/02713683.2019.1619778.
37. Yue X, Lu X, Hu Y, Yang B, Tsui C-K, Shanshan Y, et al. Melatonin attenuated retinal neovascularization and neuroglial dysfunction by inhibition of HIF-1 $\alpha$ -VEGF pathway in oxygen-induced retinopathy mice. *J Pineal Res* [Internet]. 2018[cited 2020 May 3];64(4):e12473. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02713683.2019.1619778> doi: 10.1111/jpi.12473.
38. Miller SL, Yawno T, Alers NO, Castillo-Melendez M, Supramaniam VG, VanZyl N, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res*. 2014;56(3):283-94. doi: 10.1111/jpi.12121.
39. Palmer KR, Mockler JC, Davies-Tuck ML, Miller SL, Goergen SK, Fahey MC, et al. Protect-me: a parallel-group, triple blinded, placebo-controlled randomised clinical trial protocol assessing antenatal melatonin supplementation for fetal neuroprotection in early-onset fetal growth restriction. *BMJ Open* [Internet]. 2019[cited 2020 May 27];9(6):e028243. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/lookup?view=long&pmid=31230020> doi: 10.1136/bmjopen-2018-028243.
40. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis* [Internet]. 2019[cited 2020 May 21];10(4):317. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-019-1556-7> doi: 10.1038/s41419-019-1556-7.
41. D'Angelo G, Marseglia L, Reiter RJ, Buonocore G, Gitto E. Melatonin and neonatal sepsis: A promising antioxidant adjuvant agent. *Am J Perinatol*. 2017;34(14):1382-8. doi: 10.1055/s-0037-1604244.
42. El-Kabbany ZA, El-Farghali OG, Khafagy SM, Shaaban HA, Osman HA, Metwally MH. Melatonin as an adjuvant therapy in preterm infants with neonatal sepsis, randomized trial. *Egypt Pediatric Association Gaz* [Internet]. 2020[cited 2020 Jul 4];68:2. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s43054-019-0013-7> doi: 10.1186/s43054-019-0013-7.
43. Carloni S, Proietti F, Rocchi M, Longini M, Marseglia L, D'Angelo G, et al. Melatonin pharmacokinetics following oral administration in preterm neonates. *Molecules* [Internet]. 2017[cited 2020 Apr 7];22(12):2115. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/12/2115> doi: 10.3390/molecules22122115.
44. Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF, McElnay JC, Middleton B, Arendt J, et al. Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):725-33. doi: 10.1111/bcp.12092.
45. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, Alberti C, Baud O. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):717-23. doi:10.1111/dmcn.12415.
46. Merchant NM, Azzopardi DV, Counsell S, Gressens P, Dierl A, Gozar I, et al. Melatonin As A Novel Neuroprotectant In Preterm Infants - A Double Blinded Randomised Controlled Trial (mint Study). *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2014[cited 2020 Jul 12];99(2). Available from: [https://adc.bmj.com/content/99/Suppl\\_2/A43.2](https://adc.bmj.com/content/99/Suppl_2/A43.2) doi: 10.1136/archdischild-2014-307384.125.
47. van Bel F, Vaes J, Groenendaal F. Prevention, reduction and repair of brain injury of the preterm infant. *Front Physiol* [Internet]. 2019[cited 2020 May 4];10:181. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00181/full> doi: 10.3389/fphys.2019.00181.
48. Klimenko TM, Goubina-Vakulik GI. Sex-related dimorphism of the morphofunctional characteristics of the epiphysis in newborn children subjected to hypoxic impairment and asphyxia. *Neurophysiology*. 1999;31(2):126-8. doi: 10.1007/BF02515051.

#### НОВЫЕ ДЕФИНИЦИИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С БОЛЕЗНЯМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

#### NEW DEFINITIONS IN THE MANAGEMENT OF NEONATES WITH OXIDATIVE STRESS DISEASES

*Л.В. Дубик, А.М. Юзько, Л.В. Никифор*

*Т.М. Клуменко, А.А. Кузнецова*

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

Kharkiv Medical Academy  
of Postgraduate Education  
(Kharkov, Ukraine)

#### Резюме

**Вступление.** Проблема выхаживания недоношенных детей остается чрезвычайно актуальной и имеет острое медико-социальное и экономическое значение. Важным патогенетическим фактором ведущих заболеваний недоношенных детей является повреждение тканей в результате окислительного стресса. Одним из перспективных направлений в терапевтическом подходе к болезням окислительного стресса является коррекция антиоксидантного статуса новорожденного. В современном поиске безопасного и эффективного средства большое внимание исследователи уделяют мелатонину, нейrogормонов, секретирруется шишковидной железой, и оказывает выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие.

**Цель работы** - проанализировать современные данные по онтогенеза эпифиза, мирового опыта терапии мелатонином для этиопатогенетического обоснование использования мелатонина в выхаживании новорожденных с перинатальной патологией и освещенные проблем и перспектив.

**Результаты исследования.** Реактивность и адаптивность пинеальной железы является весомым звеном

#### Summary

**Introduction.** The problem of premature infants' management remains extremely relevant and has acute medical, social and economic significance. Tissue damage due to oxidative stress is an important pathogenetic factor in the leading diseases among premature infants. Correction of the antioxidant status of a newborn is one of the promising areas in the therapeutic approach to oxidative stress diseases. While searching for some safe and effective medications, researchers pay great attention to melatonin, a neurohormone secreted by the pineal gland, which has an outstanding antioxidant and anti-inflammatory effect.

**The aim of the work** is to analyze current data on the ontogenesis of the pineal gland, the world experience of melatonin therapy for the etiopathogenetic justification of the use of melatonin in the management of newborns with perinatal pathology and to highlight problems and prospects.

**Results.** Reactivity and adaptability of the pineal gland is an important link in the compensation of perinatal pathology. Formation of neuroendocrine functional activity of the pineal gland occurs postnatally, so the fetus totally depends on transplacental melatonin. Premature infants



компенсации перинатальной патологии. Становление нейроэндокринной функции эпифиза происходит постнатально, внутриутробный плод полностью зависит от трансплацентарного мелатонина. Дети, рожденные до срока, имеют существенную задержку ритмической продукции мелатонина и существенный его дефицит по сравнению с доношенными новорожденными, кроме того, доказанным фактом является наличие десинхронизации у детей с перинатальной патологией и у преждевременно рожденных. Современные научные данные об использовании экзогенного мелатонина в качестве заместительной антиоксидантной терапии болезней окислительного стресса у преждевременно рожденных детей являются достаточно обоснованным и перспективным. Многочисленные исследования доказали эффективность мелатонина в комплексной терапии перинатальной патологии, такой как гипоксическое поражение центральной нервной системы, респираторный дистресс синдром, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, неонатальный сепсис, а также в качестве антенатального нейропротекторного средства. Однако не существует единого взгляда на целевую терапевтическую концентрацию и дозы мелатонина в неонатальной практике. Контраверсионность фармакокинетических данных является одним из ограничений широкого использования мелатонина в выхаживании недоношенных детей. Для этиопатогенетического обоснования оптимальной терапевтической дозы мелатонина необходимы дальнейшие исследования адаптивных и компенсаторных возможностей пинеальной железы у преждевременно рожденных детей.

**Выводы.** Направление будущих клинических исследований по расширению панели использования мелатонина у преждевременно рожденных детей, уточнение терапевтического диапазона и возможности динамической коррекции дозы в зависимости от становления собственной пинеальной функции является перспективным.

**Ключевые слова:** мела тонин; недоношенность; шишковидная железа; эпифиз.

**Контактна інформація:**

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

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

**Контактний телефон:** +380675703525

**E-mail:** klimenko57.t@gmail.com;

klimenko.t@inbox.ru

**ORCID ID:** 0000-0001-6936-8557

**Researcher ID:** H-3698-2017

**Scopus Author ID:** 6701325386

**Кузенкова Ганна Аркадіївна** – аспірант кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна

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

**Контактний телефон:** +380956079091

**E-mail:** annakuzenkova15@gmail.com

© Т.М. Клименко, Г.А. Кузенкова, 2020

**Контактная информация:**

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

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

**Контактный телефон:** +380675703525

**E-mail:** klimenko57.t@gmail.com;

klimenko.t@inbox.ru

**ORCID ID:** 0000-0001-6936-8557

**Researcher ID:** H-3698-2017

**Scopus Author ID:** 6701325386

**Кузенкова Анна Аркадьевна** – аспірант кафедры неонатологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, г. Харьков, Украина

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

**Контактный телефон:** +380956079091

**E-mail:** annakuzenkova15@gmail.com

© Т.М. Klymenko, A.A. Kuzienkova, 2020

have a significant delay in the rhythmic production of melatonin and its significant deficiency compared with full-term newborns, in addition, the existence of desynchronization in neonates with perinatal pathology and premature babies is a proven fact. Current scientific data on the use of exogenous melatonin as an antioxidant replacement therapy for oxidative stress diseases in premature infants is quite reasonable and promising. Numerous studies have proven the effectiveness of melatonin in the treatment of perinatal pathology such as hypoxic brain injury, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, neonatal sepsis and usage of melatonin as an antenatal neuroprotective agent. However, there is no single view on the target therapeutic concentration and dosage of melatonin in neonatal practice. Controversial pharmacokinetic data is one of the limitations of the widespread use of melatonin in the management of premature infants. For the etiopathogenetic substantiation of the optimal therapeutic dose of melatonin, further studies of the adaptive and compensatory capabilities of the pineal gland in premature infants are needed.

**Conclusions.** The direction of future clinical research on the expansion of the melatonin usage panel in premature infants, the establishment of a therapeutic range and the possibility of dynamic adjustment of the dose depending on pineal function is promising.

**Keywords:** Melatonin; Prematurity; Pineal Gland.

**Contact Information:**

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

**Contact address:** Amosov str. 58, KMAPE, 61176, Kharkov, Ukraine

**Contact Phone:** +380675703525

**E-mail:** klimenko57.t@gmail.com;

klimenko.t@inbox.ru

**ORCID ID:** 0000-0001-6936-8557

**Researcher ID:** H-3698-2017

**Scopus Author ID:** 6701325386

**Ganna Kuzienkova** – graduate student of Neonatology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

**Contact address:** Amosov str. 58, KMAPE, 61176, Kharkov, Ukraine

**Contact Phone:** +380956079091

**E-mail:** annakuzenkova15@gmail.com

Надійшло до редакції 02.07.2020 р.  
Підписано до друку 20.08.2020 р.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

УДК : 613.953.11:615.032.14]-053.31  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.11

СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ  
З ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ

*Д.О. Добрянський, Т.К. Знаменська\*,  
О.В. Воробйова\**

Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького  
(м. Львів, Україна),  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології імені академіка  
О. М. Лук'янової Національної  
медичної академії України»\*  
(м. Київ, Україна)

**Резюме.** Проблема нутритивної недостатності та формування постнатального дефіциту маси тіла в перші дні після народження характерна переважно для передчасно народжених дітей. Діти з дуже малою масою при народженні мають запаси енергії, які забезпечують їх потреби лише протягом перших 2-3 днів життя. Навіть у доношених дітей спостерігається пролонгований характер катаболічного типу обміну речовин, якщо вони не будуть отримувати достатню кількість білків і калорій. У всіх передчасно народжених дітей існує ризик ранньої постнатальної затримки фізичного розвитку, пов'язаний з формуванням кумулятивного дефіциту поживних речовин і негативними віддаленими неврологічними наслідками. Тому, важливим результатом якісної медичної допомоги новонародженим є досягнення адекватного (або якомога адекватнішого) харчування, що запобігає харчовому дефіциту або коригує його, а також забезпечує належні темпи росту і розвитку дитини. При відсутності повноцінного ентерального вигодовування за медичними показами використовується парентеральне харчування.

**Мета** представлених клінічних рекомендацій - покращити якість медичної допомоги значно недоношеним новонародженим (термін гестації менше 32 тиж.), новонародженим з некротизуючим ентероколітом, хірургічною патологією травного каналу та ін., шляхом впровадження сучасних підходів до ефективного і безпечного парентерального харчування.

Представлені дані базуються на Настановах ESPGHAN / ESPEN / ESPR щодо Педіатричного парентерального харчування (2018) та NICE Неонатального парентерального харчування (2020) та призначені для лікарів-неонатологів, лікарів-дитячих анестезіологів, лікарів-педіатрів, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги новонародженим для щоденної практики.

**Ключові слова:** новонароджені, парентеральне харчування, розчини для парентерального харчування, клінічні рекомендації.

### Вступ

Під час парентерального харчування (ПЕХ) забезпечують внутрішньовенне (ВВ) надходження нутрієнтів і енергії до моменту встановлення ентерального харчування (ЕХ) у недоношених дітей або в новонароджених з важкими вадами розвитку, ураженням або порушеною функцією травного каналу, які виключають можливість ЕХ. ПЕХ може бути єдиним джерелом поживних речовин й енергії (повне ПЕХ) або поєднуватись з ЕХ (часткове ПЕХ) до досягнення толерантності до достатнього об'єму ЕХ.

Надзвичайно недоношені новонароджені мають запаси енергії, які забезпечують їх потреби лише протягом перших 2-3 днів життя. Навіть у доношених немовлят швидко розвивається катаболічний тип метаболізму, якщо вони не отримуватимуть достатню кількість білків і калорій. У всіх значно недоношених дітей існує ризик ранньої постнатальної затримки фізичного розвитку (ФР), пов'язаний з формуванням кумулятивного

дефіциту поживних речовин і негативними віддаленими неврологічними наслідками. Натомість, оптимізація харчування і ФР передчасно народжених немовлят в перші тижні життя забезпечує кращі темпи соматичного росту, хоча доказів поліпшення довгострокових неврологічних результатів недостатньо.

Основною метою ПЕХ новонароджених є досягнення адекватного (або якомога адекватнішого) харчування, що запобігає харчовому дефіциту або коригує його, а також забезпечує належні темпи росту і розвитку дитини. За відсутності доказів, які би визначали належні темпи постнатального ФР передчасно народжених дітей, найчастіше в якості еталону використовують показники внутрішньоутробного росту. Водночас, все ще не зрозуміло, коли і як швидко потрібно відновлювати будь-яку ранню постнатальну втрату маси тіла у таких немовлят.

Призначення ПЕХ новонародженим обов'язково пов'язано з підтриманням балансу рідини,

особливо в перші дні життя, проте харчові потреби немовляти слід розглядати незалежно від потреб у рідині. Розуміння фізіології періоду новонародженості є надзвичайно важливим для тих, хто бере участь у призначенні та проведенні ПЕХ.

ПЕХ є дорогим і несе значні ризики, включаючи катетер-асоційований сепсис, потенційні токсичні ефекти, порушення обміну речовин тощо. Усім спеціалізованим відділенням для новонароджених, в яких використовують ПЕХ, слід проводити регулярний аудит клінічної практики, включаючи реальне досягнення цільового рівня споживання нутрієнтів й енергії.

#### **Показання до ПЕХ у новонароджених**

Жодне дослідження не визначило ідеальних критеріїв призначення ПЕХ новонародженим, тому потрібно, щоб відповідне клінічне вирішення враховувало баланс переваг і ризиків, які бу-

дуть змінюватися залежно від наявної патології, постнатального і гестаційного віку дитини.

Загалом ПЕХ слід призначати новонародженим, яких неможливо адекватно харчувати ентерально внаслідок незрілості або наявного захворювання. Так, ПЕХ слід рутинно призначати всім новонародженим з терміном гестації менше 31 тиж. і/або масою тіла при народженні <1250 г (табл. 1). Крім того, ПЕХ зазвичай потребують недоношені новонароджені, в яких не вдалось збільшити об'єм ентерального харчування (ЕХ) в перші 72 год. після народження в належному обсязі або доношені немовлята, в яких існує мала ймовірність досягнути потрібного об'єму ЕХ. Усі відділення, які надають допомогу відповідним категоріям новонароджених, повинні мати цілодобову можливість призначити ПЕХ, 7 днів на тиждень.

**Таблиця 1**

#### **Показання до ПЕХ у новонароджених**

<p>Початкове ПЕХ у недоношених дітей</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термін гестації (ТГ) &lt; 31 тиж.</li> <li>• ТГ ≥ 31 тиж., якщо не вдалось збільшити об'єм ентерального харчування (ЕХ) в перші 72 год. після народження в належному обсязі</li> <li>• Низька ймовірність досягнути потрібного об'єму ЕХ наприклад, у немовлят з природженою аномалією травного каналу або важким захворюванням, таким як сепсис</li> </ul> <p>Для передчасно народжених дітей, яких вже годували ентерально</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Потреба припинити ЕХ з мінімальною ймовірністю відновлення протягом найближчих 48 год.</li> <li>• Відміна ЕХ довше 24 год. з мінімальною ймовірністю відновлення і достатнього збільшення об'єму ЕХ у найближчі 48 год.</li> </ul>
<p>Для доношених новонароджених</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низька ймовірність досягнути потрібного об'єму ЕХ, наприклад, у немовлят із природженою аномалією травного каналу або важким захворюванням, таким як сепсис</li> </ul> <p>Для доношених новонароджених, яких вже годували ентерально</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Потреба припинити ЕХ з мінімальною ймовірністю відновлення протягом найближчих 72 год.</li> <li>• Відміна ЕХ довше 48 год. з мінімальною ймовірністю відновлення і достатнього збільшення об'єму ЕХ у найближчі 48 год.</li> </ul>

Тривалість ПЕХ, а також період клінічно значущого зниження толерантності до ЕХ визначатимуться терміном гестації, масою тіла при народженні, наявними захворюваннями, а також місцевими протоколами призначення і збільшення об'єму ЕХ. У деяких випадках можливість забезпечити надійний венозний доступ також може мати значення. Важливо розробляти, узгоджувати і використовувати локальні протоколи щодо харчування, оскільки це допомагає досягти стандартизованої клінічної практики та скорочує тривалість періоду до досягнення повного об'єму ЕХ. Важливо, щоб місцеві рекомендації щодо харчування регулярно переглядалися і змінювалися відповідно до нових даних.

За наявності показань ПЕХ розпочинають якомога скоріше після народження, забезпечуючи внутрішньовенне (ВВ) введення розчину глюкози з амінокислотами (АК), жировою емульсією й електролітами або готового стандартизованого розчину ПЕХ. Зазвичай ПЕХ розпочинають відразу після встановлення і підтвердження правильності місцезнаходження кінця центрального венозного катетеру або після забезпечення периферичного венозного доступу. Аналогічним чином, якщо вирішено призначити ПЕХ старшим або більш зрілим немовлятам, його також слід розпочинати без

затримки. Хоча забезпечення харчових потреб потрібно розглядати окремо від призначення рідини, для дітей у відносно стабільному стані поступове збільшення добового об'єму стандартного за складом розчину з практичної точки зору може вважатися найбільш прийнятним способом проведення ПЕХ в перші кілька днів життя.

#### **Рідина й електроліти**

Адаптаційні процеси після народження впливають на метаболізм води й електролітів внаслідок припинення плацентарного обміну на тлі відносної незрілості фізіологічних процесів. Народження також передбачає початок терморегуляції і часом значні невідчутні втрати рідини. Подальша адаптація включає початок автономної ниркової регуляції балансу рідини й електролітів, а також споживання рідини та інших поживних речовин. Період адаптації можна розділити на три основні фази.

**Фаза I:** адаптація. Негайний постнатальний період характеризується відносною олігурією, яка триває від кількох годин до днів, і значними невідчутними втратами рідини через незрілу шкіру. Далі настає діуретичний період, що триває кілька днів і характеризується прогресуючим зменшенням невідчутних втрат рідини внаслідок дозрівання епідермісу. Під час цієї фази зменшу-

ється об'єм позаклітинної рідини (ПКР) і триває натрійурез (як і внутрішньоутробно). Фаза I зазвичай закінчується, коли відбувається максимальна втрата маси тіла у дитини.

**Фаза II:** проміжна фаза відповідає періоду між мінімальною масою тіла (максимальна втрата) і відновленням маси тіла при народженні. У недоношених новонароджених, особливо у дітей з надзвичайно і дуже малою масою тіла при народженні, протягом цієї фази може спостерігатися підвищений діурез зі значною екскрецією натрію. Тривалість проміжної фази може бути різною залежно від клінічної ситуації, але здорові доношені новонароджені на грудному вигодовуванні переважно відновлюють масу тіла при народженні на 7-10 день життя.

**Фаза III:** стабільний ріст характеризується безперервним збільшенням маси тіла із загальним позитивним балансом рідини та електролітів.

Доношені новонароджені часто втрачають масу протягом перших 2-5 днів життя, однак така втрата не повинна перевищувати 10 % маси тіла при народженні. У дітей з надзвичайно і дуже малою масою тіла при народженні втрата маси на рівні 7-10 % є адекватною з урахуванням підвищеного вмісту води в організмі таких немовлят і несприятливих наслідків, пов'язаних з перевантаженням рідиною.

Потреби окремих пацієнтів можуть помітно відрізнятися від діапазонів рекомендованого призначення залежно від таких клінічних обставин, як-от затримка рідини, зневоднення або надмірні втрати води тощо.

Незважаючи на те, що основною метою ПЕХ є досягнення адекватного рівня споживання нутрієнтів та енергії, необхідно враховувати рідинний та електролітний баланс, особливо в перші дні життя, коли можуть спостерігатися швидкі зміни об'ємів і складу не лише позаклітинної, а й внутрішньоклітинної рідини. Доцільно в перший день життя призначати рідину в об'ємі 60-100 мл/кг/добу (табл. 2), збільшуючи його наступними днями відповідно до клінічного стану дитини. Вимірюваний баланс рідини є неточним, і його слід інтерпретувати з обережністю; щоденне зважування найменших і найважче хворих немовлят відіграє важливу роль. Щоби краще підтримати наступність у призначенні харчування, вміст компонентів у розчині ПЕХ, які забезпечують щоденні харчові потреби, можна розраховувати для мінімально прийнятної об'єму рідини, уводячи, у разі необхідності, додаткові рідину й електроліти окремо. Використання таких концентрованих розчинів ПЕХ дозволяє швидко змінювати призначені об'єм рідини й кількість електролітів, не коригуючи складу основного розчину ПЕХ. Водночас, реалізація такого підходу вимагає складніших розрахунків потрібної кількості рідини та електролітів, збільшуючи ймовірність помилок під час призначення і введення розчинів. Для більшості немовлят у стабільному стані потреби в рідині є достатньо передбачуваними і можуть бути керовані шляхом поступового збільшення об'єму стандартних розчинів ПЕХ. Однак така практика не задовольнятиме повних харчових потреб новонароджених у перший тиждень життя.

Таблиця 2

**Рекомендоване парентеральне споживання  
рідини й електролітів у фазі адаптації**

	ДОБА				
	1	2	3	4	5
Споживання рідини (мл/кг/добу)					
Доношена дитина	40-60	50-70	60-80	60-100	100-140
Недоношена дитина, > 1500 г	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160
Недоношена дитина, 1500-1000 г	70-90	90-110	110-130	130-150	160-180
Недоношена дитина, < 1000 г	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180
Na <sup>+</sup> , ммоль/кг/добу					
Доношена дитина	0-2	0-2	0-2	1-3	1-3
Недоношена дитина, > 1500 г	0-2 (3)	0-2 (3)	0-3	2-5	2-5
Недоношена дитина, < 1500 г	0-2(3)	0-2(3)	0-5(7)	2-5(7)	2-5(7)
K <sup>+</sup> , ммоль/кг/добу	0-3	0-3	0-3	2-3	2-3
Cl <sup>-</sup> , ммоль/кг/добу	0-3	0-3	0-3	2-5	2-5

**Натрій**

Натрій (Na) є основним катіоном ПКР, концентрації якого впливають на об'єми внутрішньосудинної та інтерстиціальної рідини. Виведення Na відбувається переважно із сечею, а також з потом і випороженнями. Після встановлення фізіологічного діурезу потрібно призначити принаймні 1-3 ммоль/кг/добу натрію, починаючи переважно від 48-72 год. життя. Загалом Na потрібно призначити

в I фазі встановлення водно-електролітного балансу, яка триває до моменту максимальної втрати маси тіла при народженні. Підвищені втрати натрію із сечею і випороженнями у найменших недоношених дітей можуть визначати значно більші потреби. За умови призначення рекомендованої кількості амінокислот, належного забезпечення енергією і наявного діурезу невеликі кількості натрію можна безпечно вводити протягом перших двох днів життя



дитини. Цей електроліт також обов'язково додають до розчину ПЕХ, якщо останній містить фосфати (табл. 2). Вимірювання втрат натрію із сечею може

допомогти визначити потреби в цьому електроліті після перших кількох днів життя. Один мілілітр 5 % розчину натрію хлориду містить 1,7 ммоль натрію.

Таблиця 3

**Рекомендоване парентеральне споживання рідини й електролітів у проміжній фазі**

	Рідина	Na (ммоль/кг/добу)	K(ммоль/кг/добу)	Cl (ммоль/кг/добу)
Доношений новонароджений	140-170	2-3	1-3	2-3
Недоношений новонароджений > 1500 г	140-160	2-5	1-3	2-5
Недоношений новонароджений < 1500 г	140-160	2-5 (7)	1-3	2-5

Таблиця 4

**Рекомендоване парентеральне споживання рідини й електролітів у фазі стабільного росту**

	Рідина	Na (ммоль/кг/добу)	K(ммоль/кг/добу)	Cl (ммоль/кг/добу)
Доношений новонароджений	140-170	2-3	1,5-3	2-3
Недоношений новонароджений, > 1500 г	140-160	3-5	1-3	3-5
Недоношений новонароджений, < 1500 г	140-160	3-5 (7)	2-5	3-5

**Калій**

Калій (K) – основний внутрішньоклітинний катіон, а загальний пул калію добре корелює з м'язовою масою тіла. Внутрішньоклітинна концентрація K залежить від активності Na/K-АТФ-ази, яка може бути порушуватись в умовах нестачі кисню й енергії. На вміст калію у позаклітинній рідині впливає рН крові, тому цей показник може не відображати дійсної внутрішньоклітинної концентрації катіону. Припускаючи наявність достатньої продукції сечі у дитини, рекомендується призначати, у середньому, 1-2 ммоль/кг/добу калію, починаючи від 48-72 год. життя і збільшуючи до 2-3 ммоль/кг/добу (або більше за потреби) від четвертого дня життя (табл. 2). У недоношених дітей потреби можуть бути більшими і будуть додатково залежати від наявності патології нирок або кишечника, зовнішнього дренивання спинномозкової рідини або застосування діуретичної терапії. Так само як і натрій, калій можна безпечно вводити протягом перших двох днів життя дитини, якщо наявний діурез і призначено рекомендовану кількість амінокислот і калорій. Невелику кількість калію стандартно рекомендується додавати до розчинів ПЕХ, що містять ацетатні солі. Один мілілітр 7,5 % розчину калію хлориду містить 1 ммоль калію.

У новонароджених з достатнім споживанням білка й енергії, особливо у дітей із затримкою фізичного розвитку та екстремально недоношених, які мають недостатні депо мінералів, але високі потреби, призначення K можна розпочинати з першого дня життя, щоб зменшити ризик гіпокаліємії та забезпечити можливість адекватного споживання фосфору. Однак, особливо під час олігуричної фази, а також у дітей з високим ризиком неолігуричної гіперкаліємії (надзвичайно недоношених), необхідно ретельно контролювати

вміст K у сироватці крові. Деяким з таких немовлят калій можна призначати пізніше, щоб уникнути гіперкаліємії. Однак, калій і натрій потрібно призначити до того, як концентрація цих електролітів у сироватці знизиться нижче рекомендованих значень.

**Хлор**

Хлор (Cl) є основним аніоном ПКР. Кількість хлору в обмінних процесах залишається відносно постійною на одиницю маси тіла в різні вікові періоди. Незважаючи на те, що баланс хлору переважно відповідає балансу натрію, а тому корелює з балансом ПКР, втрати й екскреція хлору можуть відбуватися незалежно від натрію, переважно в рівновазі зі статусом бікарбонатів. Надходження хлору має бути трохи меншим, ніж сумарне надходження Na і K ( $[Na+K]-Cl = -2$  ммоль/кг/добу), щоб уникнути надмірного споживання Cl і відповідно ризику ятрогенного метаболічного ацидозу. Додатковий хлор міститься у складі інших електролітів (хлоридів); оскільки надмірне введення хлору може призвести до метаболічного ацидозу, рекомендується додавати до розчинів ПЕХ ацетатні солі. Потреби у хлорі у сучасних вітчизняних умовах забезпечуються за рахунок сольових розчинів натрію і калію. Один мілілітр 5 % розчину натрію хлориду містить 1,7 ммоль хлору.

**Рекомендації**

- Необхідний регулярний моніторинг стану водного й електролітного балансів у новонароджених, які перебувають на ПЕХ. Найкращим критерієм оцінки загального балансу рідини є вимірювання маси тіла; електролітний баланс слід розглядати з урахуванням вмісту електролітів у плазмі крові. Дітям із надзвичайно малою масою тіла при народженні, як правило, потрібно оцінювати відповідні показники кожні 12 год., принаймні протягом перших 48-72 год. життя.

• Коригувати баланс рідини та електролітів можна або шляхом зміни загального призначеного об'єму ПЕХ, або шляхом титрування окремих розчинів рідини та електролітів додатково до концентрованих розчинів ПЕХ. Незалежно від того, який метод використовується, забезпечення нутрієнтами слід розглядати окремо, у якості додатку до підтримання балансу рідини й електролітів.

#### **Енергія**

Забезпечення енергією має відповідати потребам пацієнта, підтримуючи основний обмін, фізичну активність, фізичний ріст і харчовий термогенез, а також коригуючи наявний дефіцит. Надмірне споживання енергії може підвищити ризик ускладнень у короткостроковій та довгостроковій перспективі, які включають, але не обмежуються гіперглікемією, інфекцією, порушенням функції печінки або аномальним метаболічним програмуванням. Недостатнє енергопостачання може спричинити затримку фізичного росту, втрату тканинної маси, порушений моторний, когнітивний і поведінковий розвиток, розлади імунних функцій, а також підвищений ризик захворюваності та смертності.

У період новонародженості неможливо вимі-

ряти основний обмін, тому замість цього показника оцінюють витрати енергії у стані спокою, які зростають протягом перших декількох тижнів життя, зі значними індивідуальними коливаннями. У значно недоношеного новонародженого у відносно стабільному стані витрати енергії у стані спокою наприкінці першого тижня життя становлять близько 80-95 ккал/кг/добу. Плід акумулює приблизно 24 ккал/кг на добу, тому для новонароджених на ПЕХ рекомендується забезпечення 90-120 ккал/кг/добу (табл. 5). Потреби в енергії в дітей на ПЕХ є трохи меншими порівняно із потребами на ЕХ. Оскільки білок необхідний для відновлення і формування нових тканин, більшу частину спожитої енергії на ПЕХ потрібно забезпечити за рахунок вуглеводів і/або жирів.

#### **Рекомендації**

• Для більшості новонароджених у стабільному стані до досягнення віку 72 год. на ПЕХ потрібно забезпечити споживання 90-120 ккал/кг/добу (у тому числі, 75-100 небілкових ккал/кг/добу).

• Недоношеним новонародженим в перший день життя на ПЕХ необхідно забезпечити споживання щонайменше 45-55 ккал/кг.

**Таблиця 5**

**Потреби в енергії (ккал/кг/добу) під час ПЕХ на різних стадіях захворювання**

Категорії новонароджених	Гостра фаза	Стабільний стан	Фаза відновлення	2-3
Недоношені	45-55*	-	90-120	3-5
Доношені	45-50	60-65	75-85	3-5

\* - рекомендоване споживання енергії в перший день життя.

• Щоби запобігти постнатальній затримці фізичного розвитку, дітям з дуже малою масою тіла (ДММТ) при народженні після первинної максимальної втрати маси рекомендується підтримувати темпи росту 17-20 г/кг/добу.

• Щоб наблизитись до внутрішньоутробних показників формування м'язової маси і фізичного розвитку, недоношеним новонародженим на ПЕХ потрібно забезпечити споживання 90-120 ккал/кг (мінімальне ентеральне харчування не враховується).

#### **Вуглеводи**

Глюкоза є основним джерелом енергії для більшості обмінних процесів в організмі дитини, а також є важливим джерелом вуглецю для синтезу жирних і амінокислот (АК). D-глюкоза (декстроза) – основний вуглевод та основне джерело енергії під час ПЕХ новонароджених. Приблизна енергетична цінність 1 г глюкози становить 3,4 ккал/г. Водночас слід зазначити, що вуглеводи забезпечують споживання, у середньому, 4 ккал/г, і саме цей показник переважно використовують для розрахунку складників ПЕХ.

#### **Ендогенна продукція та утилізація глюкози**

В організмі доношених дітей продукується близько 5 мг/кг/хв. глюкози. Недоношені діти здатні виробляти до 5 мг/кг/хв. глюкози шляхом глікогенолізу і ще 4-5 мг/кг/хв. завдяки глюконеогенезу. Ця продукція триває в умовах внутріш-

ньовенної інфузії достатньої кількості глюкози і може спричиняти гіперглікемію. Швидкість утилізації глюкози у доношених новонароджених становить близько 3,5-4,5 мг/кг/хв. та може бути вдвічі більшою у недоношених дітей.

#### **Уведення глюкози під час ПЕХ**

Кількість глюкози, споживання якої потрібно забезпечити з ПЕХ, визначається: 1) балансом між задоволенням енергетичних потреб та ризиками перенасичення/надмірного навантаження глюкозою; 2) фазою хвороби (гостра, стабільна, відновлення/росту); 3) забезпеченням іншими макронутрієнтами ентеральним і парентеральним шляхом; 4) додатковим нехарчовим споживанням глюкози, наприклад, з медикаментами.

Відповідно до рекомендацій ESPGHAN (2018) потрібна для недоношеної дитини добова кількість глюкози після першого дня життя може коливатися у межах 5,8-17,3 г/кг (4-12 мг/кг/хв.). Для доношених новонароджених відповідний діапазон – 3,6-17,3 г/кг (2,5-12 мг/кг/хв.). У першу добу життя рекомендується призначити меншу кількість глюкози (табл. 4). Нові рекомендації також визначають необхідність зменшувати кількість призначеної глюкози у гострий період важких захворювань, щоб уникнути гіперглікемії. Так, новонародженим дітям віком < 28 днів життя, які мають епізод гострого інфекційного захворювання, потрібно тимчасово призначити вуглеводи

за рекомендаціями для першого дня життя (табл. 6), контролюючи вміст глюкози в крові. Додаткове введення глюкози не зменшує катаболізму білків в гострій фазі критичного захворювання, а тому не рекомендується.

Використання протоколів ПЕХ зі споживанням

рекомендованої кількості глюкози у поєднанні з належними рівнями споживання білка забезпечує скоріше відновлення маси тіла, кращу позитивну динаміку маси й окружності голови без збільшення відносно жирової маси тіла передчасно народжених дітей.

Таблиця 6

**Рекомендоване парентеральне введення глюкози (не)доношеним новонародженим умг/кг/хв (г/кг/добу)**

	День 1 Розпочати з	День 2 і пізніше Поступово, протягом 2-3 днів збільшувати до:
Недоношені діти	4-8 (5,8-11,5)	мета – 8-10 (11,5-14,4) мін. – 4 (5,8); макс. – 12 (17,3)
Доношені діти	2,5-5 (3,6-7,2)	мета – 5-10 (7,2-14,4) мін. – 2,5 (3,6); макс. – 12 (17,3)

**Ризики, пов'язані з надмірним споживанням глюкози**

**Надмірне відкладення жиру**

Надлишкова (щодо забезпечення енергією і наявних запасів глікогену) кількість уведеної глюкози використовується в ліпогенезі, сприяючи відкладенню жиру з наступним стеатозом печінки. Надмірне відкладення жиру та дисліпідемія, у свою чергу, можуть бути шкідливими, особливо під час гострої фази важкого захворювання.

У недоношених дітей в постменструальному віці 40 тиж. описаний аномальний склад тканин тіла з надлишковим жиром і значно зменшеною м'язовою масою. Цей ефект можна принаймні частково пояснити поєднанням надмірного забезпечення енергією та недостатньої кількості спожитого білка. Таких наслідків можна уникнути завдяки належній стратегії раннього харчування.

**Гіперглікемія**

У недоношених дітей гіперглікемію найчастіше визначають за рівнем глюкози > 10 ммоль/л, який пов'язаний з підвищенням захворюваності та смертності, за відсутності, однак, доказів причинно-наслідкового зв'язку. Водночас, відповідно до сучасних даних, вірогідна асоціація з підвищеними показниками захворюваності й смертності існує вже для гіперглікемії > 8 ммоль/л, якої потрібно уникати.

Вимірювання рівня глюкози в крові новонароджених за допомогою експрес-методів не дає точних результатів. Чинниками, що зменшують точність вимірювання, є високі рівні гемоглобіну й білірубину. Стандартне лабораторне тестування не дає «швидкого» результату і також може бути неточним внаслідок триваючого гліколізу у крові, якщо не дотримуються відповідні вимоги. Отже, найкращим варіантом, що поєднує швидкі результати і точність, є використання газоаналізаторів крові з модулями для вимірювання вмісту глюкози.

**Інші ризики**

З введенням надмірної кількості глюкози також пов'язані порушення функції печінки, насамперед, внаслідок стеатозу; посилення продукції тригліцеридів дуже низької щільності; індукція інсулінорезистентності через активацію транскрипційного фактору ChREBP; а також підвищення продукції CO<sub>2</sub> і хвилинної вентиляції.

**Корекція гіперглікемії під час ПЕХ новонароджених**

Гіперглікемія може вважатися прийнятною за умови, що не виникають метаболічні ускладнення, як-от дегідратація або метаболічний ацидоз. Варіанти лікування включають зменшення швидкості введення глюкози і/або терапію інсуліном. Не існує чітких доказів, які б обґрунтували певну клінічну практику.

**Зменшення швидкості введення глюкози**

Зменшення швидкості введення глюкози зменшує забезпечення енергією з потенційним порушенням утилізації амінокислот та ризиком постнатальної затримки ФР. Нижчий рівень забезпечення енергією в перший тиждень життя пов'язаний з гіршими віддаленими неврологічними наслідками. Кількість призначеної глюкози не має бути меншою від 5,8 г/кг/добу (4 мг/кг/хв) для недоношених і 3,6 г/кг/добу (2,5 мг/кг/хв) для доношених новонароджених.

**Інсулінотерапія**

Основним ризиком, пов'язаним з інсулінотерапією, є гіпоглікемія; цей ризик, ймовірно, буде меншим, якщо інсулін використовувати для лікування, а не для профілактики гіперглікемії. Стратегії харчування, що сприяють швидкому фізичному росту недоношених дітей, можуть підвищувати ймовірність розвитку метаболічного синдрому в дорослому віці, хоча на сьогодні немає доказів, які би пов'язували таку ймовірність саме з інсулінотерапією. У дослідженнях, що продемонстрували кращі показники фізичного розвитку передчасно народжених немовлят на тлі високих рівнів споживання білка й енергії, використовували інсулінотерапію для лікування гіперглікемії.

**Призначення амінокислот і жирових емульсій**

Амінокислоти стимулюють секрецію інсуліну у недоношених дітей, і раннє їх введення пов'язане з меншою частотою гіперглікемії. Одночасне збільшення кількості призначених глюкози та амінокислот у перші дні життя не підвищує ризику гіперглікемії. Існує ряд доказів того, що внутрішньовенне введення жирових емульсій може підсилювати гіперглікемію через стимуляцію глюконеогенезу. Однак ці дані стосуються переважно соєвих емульсій. Уважається, що використання сучасних багатокомпонентних жирових емульсій не підвищує ризику і

важкості гіперглікемії.

#### **Рекомендації**

- Незалежно від терміну вагітності, мінімальна кількість глюкози, яку потрібно призначити в перші 24 год. життя, становить 5,8 г/кг/добу для недоношених і 3,6 г/кг/добу для доношених новонароджених, які не годуються ентерально або перебувають на мінімальному ЕХ.

- І для недоношених, і для доношених новонароджених, які перебувають на ПЕХ, потрібно поступово збільшувати кількість призначеної глюкози з урахуванням толерантності, однак не слід перевищувати максимально рекомендовану дозу – 17,3 г/кг/добу.

- Повторні епізоди гіперглікемії > 10 ммоль/л слід лікувати введенням інсуліну, якщо зменшення швидкості введення глюкози було неефективним.

- Слід уникати повторних епізодів і/або тривалої гіпоглікемії  $\leq 2,5$  ммоль/л у всіх пацієнтів ВІТ.

#### **Білок і амінокислоти**

Білок є необхідним для підтримки структури і функції клітин організму дитини. Під час ПЕХ його призначають у вигляді розчину кристаліч-

них амінокислот (АК) або у складі стандартизованих препаратів для парентерального харчування промислового виробництва. Вміст білка у розчині ПЕХ оцінюють за вмістом азоту; залежно від рецептури певного розчину АК вміст білка може бути аж до 12 % меншим, ніж вміст амінокислот. Склад розчинів АК, призначених для новонароджених, забезпечує споживання повного спектру кислот, включаючи незамінні, умовно-незамінні та замінні АК (табл. 7), які необхідні для синтезу білків, а також максимально близько відображає профілі АК, які містяться у білках пуповинної крові або грудного молока. Рецептури таких розчинів обмежені щодо розчинності й стабільності АК; крім того, на біодоступність деяких АК впливають метаболічні потреби, не пов'язані із синтезом білків, а також метаболізм білків молока в кишечнику. Оскільки під час ПЕХ кишечник не функціонує, то потреба в АК має бути меншою, ніж у немовлят, які отримують ЕХ, але відмінність може бути частково компенсована непередбачуваним усмоктуванням і метаболізмом окремих амінокислот.

**Таблиця 7**

#### **Незамінні, умовно-незамінні та замінні амінокислоти**

Незамінні	Замінні	Умовно-незамінні
Гістидин Ізолейцин Лейцин Лізин Метіонін Фенілаланін Треонін Триптофан Валін	Аланін Аспарагінова кислота Аспарагін Глутамінова кислота Серин Глутамін	Аргінін Гліцин Пролін Тирозин Цистеїн

#### **Утилізація і накопичення (акреція) білка**

Мінімальний рівень споживання, що запобігає втратам тканинного білка у передчасно народжених дітей, становить 1,5 г/кг/добу. У немовлят з гестаційним віком менше 29 тиж. позитивного балансу азоту в перші 48 год. життя можна досягнути, признаючи відразу після народження 1,5-2,4 г/кг/добу білка парентерально. Збільшення рівня споживання білка до 3,6 г/кг/добу у поєднанні з 90 ккал/кг/добу небілкової енергії додатково покращує утилізацію азоту без значних біохімічних порушень, окрім підвищення концентрації сечовини у плазмі крові. Водночас невідомо чи такий ефект зберігається за умови призначення білка в кількості > 3,6 г/кг/добу.

Лише фрагментарні дані характеризують процеси утилізації і накопичення білка у більш зрілих недоношених дітей і доношених новонароджених.

#### **Призначення АК під час ПЕХ**

Інтерпретація та порівняння результатів опублікованих досліджень утруднені внаслідок відмінностей у досліджуваних популяціях дітей, схемах призначення білка і калорій у перші дні життя, співвідношенні між спожитими енергією і білком, а також у критеріях ефективності.

#### **Початкова доза**

Азотний баланс не поліпшується за умови при-

значення початкових доз білка  $\geq 3,5$  г/кг/добу порівняно з 1,5-2,4 г/кг/добу.

#### **Подальше призначення**

За підсумками виконаних досліджень парентеральне введення білка у кількості 3,5-4 г/кг/добу за умови призначення 21-25 небілкових ккал на 1 г білка асоціювалось з кращими показниками фізичного розвитку. Однак, у разі призначення меншої кількості небілкових калорій, такий рівень споживання білка не покращував затримку азоту або збільшення м'язової маси тіла порівняно з призначенням білків в дозі 2,7 г/кг/добу. Співвідношення між кількістю спожитої енергії і білка під час ПЕХ впливає на утилізацію АК і сприяє формуванню оптимального складу тканин. І хоча даних недостатньо, ймовірно, що для оптимального засвоєння 1 г білка потрібно 20-25 небілкових ккал. На сьогодні, однак, все ще недостатньо доказів того, що парентеральне споживання білка в кількості понад 2,5 г/кг/добу вірогідно асоціюється з кращими віддаленими результатами виходження недоношених дітей.

Забезпечити споживання рекомендованої кількості білка є важливим завданням, особливо протягом перших двох-трьох днів життя передчасно народженої дитини. Є докази того, що успішному виконанню цього завдання сприяє використання



концентрованих розчинів ПЕХ.

### **Оптимальний склад розчину АК для новонароджених**

Не виконувались дослідження, які би порівнювали різні розчини АК для новонароджених. Однак більшість парентеральних сумішей АК, що використовуються на даний час, містять відповідні кислоти у кількості, що забезпечує амінокислотний склад, подібний до складу пуповинної крові, або плазми здорових немовлят та дітей на грудному вигодовуванні, які нормально ростуть і розвиваються.

### **Довгострокові результати**

Спостережені дослідження пов'язували вищі рівні споживання білка й енергії з кращими результатами неврологічного розвитку у скоригованому віці 18 міс., проте дані, отримані у рандомізованих контрольованих дослідженнях, є фрагментарними й суперечливими. Дослідження SCAMP продемонструвало поліпшення раннього росту голови у групі значно недоношених дітей, які споживали більше білка та енергії, але в аналогічному за масштабами дослідженні NEON призначення більшої кількості АК без збільшення рівня споживання енергії було пов'язаним з гіршим ростом голови у подібній популяції немовлят. Не проведено жодного рандомізованого контрольованого дослідження достатньої потужності, в якому би у якості основного критерію ефективності оцінювали вплив парентеральної уведення більшої кількості білка і/або вищого рівня забезпечення енергією на показники неврологічного розвитку або частоту довгострокових метаболічних ускладнень.

### **Рекомендації**

- Відповідно до наявних на сьогодні даних, недоношеним новонародженим рекомендується:
  - призначати АК з першого дня життя у дозі щонайменше 1,5 г/кг, щоби досягнути анаболічного стану;
  - рівень споживання білка від 2 дня і пізніше має бути від 2,5 до 3,5 г/кг/добу за умови призначення > 65 небілкових ккал/кг/добу й адекватного забезпечення мікронутрієнтами;
  - призначення АК в дозі > 3,5 г/кг/добу може здійснюватися лише у рамках клінічних досліджень.
- Доношеним новонародженим у стабільному стані:
  - щоб уникнути негативного балансу азоту, призначати АК в мінімальній дозі 1,5 г/кг/добу;
  - максимальний рівень споживання АК не повинен перевищувати 3 г/кг/добу.
- У критично хворих доношених новонароджених передбачити можливість відтермінування початку ПЕХ, включаючи призначення АК, на тиждень, забезпечуючи споживання мікронутрієнтів.

### **Жири**

Жирові емульсії (ЖЕ) задовольняють не лише потреби у жирі та енергії для росту, а й забезпечують надходження в організм дитини  $\omega$ -6 та  $\omega$ -3 незамінних жирних кислот (ЖК), необхідних для розвитку мозку і сітківки. Без додаткового уведення незамінних ЖК у новонароджених із надзвичайно малою масою протягом двох днів після народження формується відповідний дефіцит.

Внутрішньовенне введення ЖЕ зменшує ліпогенез, витрати енергії, споживання кисню і продукцію вуглекислого газу, а також поліпшує утримання азоту. Енергетична цінність 20 % розчину ЖЕ становить 2 ккал/мл, що більше ніж у п'ять разів перевищує аналогічний показник 10 % розчину глюкози або розчину АК.

### **Утилізація й акреція жирів**

Потреба плода у жирах збільшується протягом третього триместру від приблизно 1,0 г/кг/добу до трохи більше 2,0 г/кг/добу.

Призначення ЖЕ під час ПЕХ

### **Початкова доза**

Уведення ЖЕ, окремо або у складі багатоконпонентного розчину, як правило, добре переноситься від народження навіть дітьми з надзвичайно малою масою тіла (НММТ). В одному з досліджень немовлята з ДММТ, які отримували 2 г жиру/кг/добу в перший день і 3 г/кг/добу на другий день життя, мали кращі показники ретенції азоту порівняно з такими ж дітьми, яким вводили лише розчин глюкози та АК.

### **Рекомендоване споживання жирів**

Парентеральне введення жирів у кількості 3,5 г/кг/добу протягом першого тижня життя добре переноситься немовлятами з ДММТ, підвищує забезпечення енергією й асоціюється з більшою масою тіла на момент виписки зі стаціонару. Деякі нові ЖЕ рекомендується вводити, не перевищуючи дозу 3 г/кг/добу.

### **Яку ЖЕ використовувати?**

ЖЕ нового покоління містять різні олії, у тому числі, оливкову олію і риб'ячий жир, а також середньоланцюгові тригліцериди. Потреба збагачувати ЖЕ  $\omega$ -3 довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами у даний час є предметом численних клінічних досліджень. Частина з них вказує на корисну дію жирових емульсій, які містять ці незамінні жирні кислоти. Також встановлено, що застосування ЖЕ, які містять у своєму складі риб'ячий жир, зменшує концентрацію фітостеролів у плазмі крові. Ці сполуки, як відомо, можуть ушкоджувати печінку, що виявляється холестазом, пов'язаним з парентеральним харчуванням. Останнім часом показано, що введення жирових емульсій, які містять риб'ячий жир, зменшує ризик виникнення важких форм ретинопатії і холестазу, а також полегшує клінічний перебіг тих хвороб новонароджених, розвиток яких пов'язаний з надмірною запальною відповіддю.

### **Толерантність і ризики, пов'язані з уведенням ЖЕ**

Толерантність до внутрішньовенного введення ЖЕ залежить від багатьох чинників, включаючи термін гестації, швидкість інфузії, стан обміну речовин та особливості фізичного розвитку дитини, а також специфіку конкретної ЖЕ. Інфузія ліпідів протягом 24 год. краще переноситься, ніж періодична інфузія. Толерантність до введення ЖЕ переважно оцінюють шляхом вимірювання концентрацій тригліцеридів у плазмі крові, але є недостатньо даних, які визначають нормальні межі цього показника в новонароджених. Висока швидкість інфузії ЖЕ може підсилювати гіперглікемію, особливо у менших дітей, проте цей ефект визначається профілем ЖК і описаний для соєвих

емульсій. Історичні застереження щодо використання ЖЕ у новонароджених з гіпербілірубінемією, БЛД, НЕК, ретинопатією недоношених, порушеннями імунних функцій, сепсисом, зміненими функціями тромбоцитів тощо не було доведено. Будь-які потенційні ризики, пов'язані із застосуванням ЖЕ, нівелюються перевагами раннього введення незамінних ЖК, особливо для найменших дітей.

#### Рекомендації

##### ● Недоношені новонароджені:

- ЖЕ можна призначати відразу після народження, але не пізніше 2 дня життя; дітям, яким відмінено ЕХ, призначати ЖЕ з початком ПЕХ;
- емульсія має бути захищеною від дії світла;
- щоб запобігти дефіциту незамінних ЖК у недоношених дітей, слід призначати дозу ЖЕ, що забезпечує мінімальне споживання лінолевої кислоти (ЛК) в кількості 0,25 г/кг/добу; відповідна кількість будь-якої ЖЕ, що зареєстрована для використання у дітей, забезпечить також адекватне споживання лінолевої кислоти.

##### ● Доношені новонароджені:

- щоб запобігти дефіциту незамінних ЖК у доношених дітей, слід призначати дозу ЖЕ, що забезпечує мінімальне споживання ЛК в кількості 0,1 г/кг/добу; відповідна кількість будь-якої ЖЕ, що зареєстрована для використання у дітей, забезпечить також адекватне споживання лінолевої кислоти.

##### ● Недоношені і доношені новонароджені:

- препаратом вибору мають бути 20% ЖЕ;
- парентеральна доза ліпідів не має перевищувати 4 г/кг/добу;
- ЖЕ слід вводити безперервно протягом 24 год.;
- ЖЕ, що містять лише соєву олію, можуть забезпечувати менш збалансоване харчування, ніж складні ЖЕ; для ПЕХ, що триває довше кількох днів, соєві ЖЕ не повинні використовуватись; у таких ситуаціях препаратом вибору є складна ЖЕ, що містить жири різного походження, незалежно від наявності або відсутності у ній

риб'ячого жиру;

- дозу ліпідів слід зменшувати, якщо сироваткова концентрація тригліцеридів під час інфузії перевищує 3 ммоль/л (265 мг/дл);

- у пацієнтів з важкою незрозумілою тромбоцитопенією слід контролювати концентрацію тригліцеридів у сироватці крові та можна розглянути можливість зменшення дози ліпідів, які вводяться парентерально;

- за наявності холестазу потрібно уникати використання соєвих ЖЕ;

- за наявності біохімічних ознак холестазу може розглядатися потреба призначення урсодезоксихолевої кислоти;

- у комплексі заходів щодо лікування хвороби печінки, асоційованої з кишковою недостатністю (ХПАКН), слід розглядати необхідність припинення застосування соєвих ЖЕ, зменшення дози інших ЖЕ і/або використання складної ЖЕ, що містить рибачий жир.

#### Мікронутрієнти

##### Кальцій, фосфор і магній

Кальцій, фосфор і магній необхідні для формування структури кісток і підтримання нервово-м'язових функцій. Під час ПЕХ кальцій потрібно призначати з першого дня для того, щоби уникнути ранньої гіпокальціємії внаслідок уповільненої секреції паратиреоїдного гормону. Щоб досягнути такого ж збільшення кількості мінералів у кістках, як це відбувається внутрішньоутробно, слід використовувати органічні фосфатні сполуки.

Потреба у фосфатах, ймовірно, буде вищою, якщо споживання білка буде максимальним, а ріст дитини – оптимальним. Недоношеним новонародженим фосфати і кальцій треба призначати спочатку в молярному співвідношенні менше 1 (0,8-1,0), а згодом може бути потрібною більша кількість фосфатів. Прийнятною початковою парентеральною дозою для всіх новонароджених буде 1,5 ммоль/кг/добу кальцію; 1,5 ммоль/кг/добу фосфатів і 0,18-0,2 ммоль/кг/добу магнію (табл. 8).

Таблиця 8

#### Рекомендоване споживання кальцію, фосфору і магнію\*

Категорія новонароджених	Са ммоль(мг)/кг/добу	Р ммоль(мг)/кг/добу	Mg ммоль(мг)/кг/добу
Недоношені в перші дні життя	0,8-2,0 (32-80)	1,0-2,0 (31-62)	0,1-0,2 (2,5-5,0)
Недоношені, які збільшують масу	1,6-3,5 (64-140)	1,6-3,5 (50-108)	0,2-0,3 (5,0-7,5)
Доношені новонароджені	0,8-1,5 (30-60)	0,7-1,3 (20-40)	0,1-0,2 (2,4-5,0)

\* - Са: 1 ммоль = 40 мг = 430 мг Саглюконату; Р: 1 ммоль = 31 мг; 1 ммоль Р = 1 ммоль фосфату; Mg: 0,1 ммоль = 25 мг MgSO<sub>4</sub> ≈ 0,1 мл 25% MgSO<sub>4</sub>.

#### Мікроелементи

Хоча з харчової точки зору мікроелементи є незамінними, точні потреби у мікроелементах у недоношених новонароджених залишаються невизначеними. Комерційно доступні препарати можна додавати лише до водних розчинів ПЕХ, хоча стабільні «все-в-одному» неонатальні розчини ПЕХ можуть стати доступними в майбутньому. Додавання мікроелементів негативно впливає на

довгострокову стабільність стандартних розчинів ПЕХ, і тому доцільно це робити безпосередньо перед введенням розчину дитині.

Хоча більшість мікроелементів є безпечними, із внутрішньовенно введеним залізом пов'язаний ризик окисного ушкодження, а тому таке введення не рекомендується, принаймні протягом перших трьох тижнів життя дитини. Більшості новонароджених за потреби залізо можна призначати енте-

рально після припинення ПЕХ.

У новонароджених з холестатичною жовтяницею слід бути обережним і завжди враховувати обґрунтованість уведення марганцю і міді, тому що ці мікроелементи виділяються з жовчю. У свою чергу, підвищення їх концентрації в печінці спричинює токсичне ушкодження гепатоцитів. Ниркова недостатність натомість порушує виділення селену, молібдену, цинку і хрому. Зазвичай недоношеним новонародженим з малою масою тіла ре-

комендується призначати селен у дозі 2-3 мкг/кг/добу, а цинк – 450-500 мкг/кг/добу. Щоправда, не доведено суттєвого впливу додаткового призначення селену на покращення показників виживання, зменшення частоти бронхолегеневої дисплазії або ретинопатії недоношених, проте, у новонароджених, які отримували цей мікроелемент, виявлено зменшення ризику виникнення сепсису. Важливим компонентом розчину мікроелементів є йод, який потрібно вводити в дозі 1 мкг/кг/добу (табл. 9).

Таблиця 9

Приблизні парентеральні потреби у залізі і мікроелементах (мкг/кг/добу)

Мінерал	Недоношені	Немовлята 0-3 міс	Максимальна доза
Залізо	200-250	50-100	5 мг/добу
Цинк	400-500	250	5 мг/добу
Мідь	40	20	0,5 мг/добу
Йод	1-10	1	
Селен	7	2-3	100 мг/добу
Марганець	<1	<1	50 мг/добу
Молібден	1	0.25	5 мг/добу
Хром	-	-	5 мг/добу

### Вітаміни

Недоношені діти народжуються з обмеженими запасами жиророзчинних вітамінів і майже відсутнім депо водорозчинних вітамінів. Сучасні рекомендації щодо призначення вітамінів недоношеним дітям ґрунтуються переважно на думці експертів, причому більшість наявних даних отримано у невеликих історичних дослідженнях, які залучали помірно недоношених дітей (табл. 10). На практиці внутрішньовенне введення жиророзчинних вітамінів обмежується наявністю відповідних полівітамінних препаратів.

За відсутності доказів ефективності або токсичності рекомендується додавати полівітамінні препарати до розчинів ПЕХ тільки-но це буде можливо.

### Рекомендації

- Під час ПЕХ кальцій, фосфор і магній потрібно одночасно вводити у незначному надлишку, щоб забезпечити їх оптимальну тканинну і кісткову акрецію.

- Адекватність споживання Са і Р у недоношених дітей можна контролювати, визначаючи їх вміст у сечі (концентрація > 1 ммоль/л буде свідчити про незначний надлишок).

- Під час раннього ПЕХ, коли рівень споживання кальцію та фосфору низький, а споживання білка й енергії оптимізовано, рекомендується використовувати молярне співвідношення Са:Р нижче 1 (0,8-1,0) для зменшення частоти ранньої постнатальної гіперкальціємії та гіпофосфатемії.

Таблиця 10

Рекомендовані дози вітамінів для парентерального введення

Вітамін	Недоношені новонароджені	Доношені немовлята
Вітамін А	700-1500 МО/кг/добу (227-455 мкг/кг/добу)	150-300 мкг/кг/добу або 2300 МО/добу (697 мкг/добу)
Вітамін D	200-1000 МО/добу або	400 МО/добу або 40-150 МО/кг/добу
Вітамін E*	80-400 МО/кг/добу	2,8-3,5 мг/кг/добу або 2,8-3,5 МО/кг/добу
Вітамін К	2,8-3,5 МО/кг/добу	10 мкг/кг/добу**
Вітамін С	10 мкг/кг/добу**	15-25 мг/кг/добу
Тіамін	15-25 мг/кг/добу	0,35-0,50 мг/кг/добу
Рибофлавін	0,35-0,50 мг/кг/добу	0,15-0,2 мг/кг/добу
Піридоксин	0,15-0,2 мг/кг/добу	0,15-0,2 мг/кг/добу
Ніацин	0,15-0,2 мг/кг/добу	0,15-0,2 мг/кг/добу
Вітамін В	4-6,8 мг/кг/добу	4-6,8 мг/кг/добу
Пантотенова кислота	12 0,3 мкг/кг/добу	0,3 мкг/кг/добу
Біотин	2,5 мг/кг/добу	2,5 мг/кг/добу
Фолієва кислота	5-8 мкг/кг/добу	5-8 мкг/кг/добу
	56 мкг/кг/добу	56 мкг/кг/добу

\* - верхня межа для недоношених і доношених новонароджених не повинна перевищувати 11 мг/добу; однак, вищі добові дози вітаміну Е у разі введення з новими жировими емульсіями і препаратами полівітамінів не супроводжувались шкідливими ефектами;

\*\* - рекомендовано, проте на сьогодні неможливо (наявні препарати містять вищі дози цього вітаміну, використання яких, однак, не супроводжувалось негативними ефектами); доза не залежить від застосування вітаміну К для профілактики кровотечі, спричиненої дефіцитом вітаміну К.

- Недоношеним новонародженим на ранньому ПЕХ в перші дні життя рекомендується призначати меншу кількість кальцію, фосфору і магнію, ніж передчасно народженим немовлятам у стабільному стані, які набувають масу.

- Рекомендується використовувати органічні солі кальцію і фосфору, щоб уникнути їх преципітації у розчинах ПЕХ.

- Недоношеним дітям, матері яких отримували магній, останній необхідно призначати, контролюючи концентрацію в сироватці крові.

- Якщо ПЕХ триває менше 3 тиж., рутинне призначення заліза не рекомендується; за потреби залізо бажано вводити ентеральним шляхом.

- Щоб уникнути дефіциту або перевантаження залізом, у пацієнтів на довготривалому ПЕХ слід регулярно контролювати відповідний статус, визначаючи принаймні концентрації феритину і гемоглобіну в крові.

- Немовлята на ПЕХ мають отримувати вітаміни парентерально.

- Якщо можливо, водо- і жиророзчинні вітаміни потрібно додати до жирової емульсії або змішаного розчину, що містить ліпіди, щоб підвищити стабільність вітамінів.

- Якщо можливо, вітаміни слід вводити щоденно; винятком є вітамін К, який вводять раз на тиждень; періодичне введення, однак, може спричинити шкідливі ефекти внаслідок транзитного підвищення рівня вітаміну в крові.

#### **Практичні аспекти призначення ПЕХ новонародженим**

Після вирішення щодо початку ПЕХ необхідно розглянути питання про призначення, приготування і введення відповідних розчинів. Безпечне виконання кожного з цих кроків потрібно здійснювати за участі мультидисциплінарної команди, що включає лікарів, дієтологів, фармацевтів, медсестер та інших медичних працівників. Кожен етап процесу забезпечення ПЕХ дитині пов'язаний з певними ризиками. Усі спеціалізовані неонатальні відділення, які призначають ПЕХ, повинні мати відповідні протоколи і регулярно контролювати якість цієї технології.

#### **Призначення ПЕХ**

Ініціація ПЕХ у спеціалізованому неонатальному відділенні має відповідати рекомендаціям локального протоколу. Вирішення щодо початку ПЕХ за стандартними показаннями має ухвалюватися досвідченим лікарем. Оскільки існує відносно висока ймовірність помилок, призначення ПЕХ мають здійснювати лише належним чином треновані лікарі відповідно до локальних протоколів. Призначення слід переглядати щодня. Під час розробки локальних рекомендацій потрібно окремо враховувати потреби новонароджених у харчових речовинах і рідині, особливо в перший тиждень життя. Якщо використовуються концентровані розчини ПЕХ, доцільно, щоб рекомендації містили чіткі та вичерпні інструкції щодо введення додаткової рідини. ПЕХ і загальний об'єм рідини слід розраховувати на підставі маси тіла дитини при народженні до її відновлення; пізніше, якщо немає значних набряків, слід орієнтуватися на найбільший останній показник маси тіла дитини.

Стандартизовані листки призначень зменшують ймовірність помилок, а електронні призна-

чення виключають помилки передачі інформації. Будь-яка зміна швидкості інфузії, зазначеної у початковому призначенні, має бути у межах максимально прийнятної швидкості введення відповідного розчину і має бути чітко зазначена у листку призначень пацієнта. Лікар, який відповідає за визначення харчових потреб дитини і склад розчинів ПЕХ, має підписати призначення.

#### **Приготування та зберігання розчинів ПЕХ**

Розчини ПЕХ потрібно завжди готувати в асептичних умовах. Розчини ПЕХ, які не використовуються, слід зберігати у холодильнику, і нагрівати їх до кімнатної температури перед введенням. Щоби зменшити ймовірність забруднення й (або) виникнення проблем із несумісністю добавок і нестабільністю стандартизованих або індивідуально приготовлених в аптечних умовах розчинів ПЕХ, не слід рутинно додавати до них будь-які інші рідини або ліки у відділенні (за винятком ситуацій, коли таку практику рекомендує виробник). Кількість глюкози або електролітів, які вводяться, можна змінити без маніпулювання готовим розчином ПЕХ, використовуючи додаткове введення безпосередньо пацієнту.

Щоб уникнути дестабілізації жирової емульсії, слід дотримуватися певної послідовності змішування компонентів, гарантуючи, що кислий розчин глюкози не змішується лише з емульсією:

- 1) приготувати глюкозо-електролітну суміш і перелити (за потреби) в основний резервуар;

- 2) додати розчин амінокислот;

- 3) додати жирову емульсію (якщо така можливість визначена відповідною інструкцією з використання).

Цей розчин «все-в-одному» за потреби можна переливати в інший резервуар. Рекомендується злегка помішувати розчин під час додавання нового компоненту, а після кожного додавання доцільно обережно збовтати розчин.

Бажано використовувати міні-спайки для кількарізових набирань/переливань, враховуючи величину частинок у розчині.

Окрім спеціального розчину вітамінів безпосередньо до ЖЕ нічого не можна додавати.

Основним дестабілізуючим чинником для ЖЕ є кисле середовище ( $\text{pH} < 5$ ) та невідповідний вміст електролітів. Розчин АК володіє буферними властивостями, які захищають ЖЕ від дестабілізації. Нестабільність емульсії може також спричинюватися двовалентними катіонами ( $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$ ). Сумісність ЖЕ з окремими електролітами та мінералами представлено у табл. 11.

Перед використанням рідини слід оглянути розчин (наявність частинок або зміна кольору) і переконатись, що: 1) під час приготування розчину не утворився осад; 2) емульсія не відокремилася (немає жовтуватих прожилок або скупчень жовтуватих крапель після додавання емульсії).

#### **Додатки до розчинів ПЕХ**

Ліки не слід додавати до розчинів ПЕХ. Поширена практика додавання гепарину до розчинів ПЕХ впливає на ліпідні зв'язки і, як було показано, не покращує прохідність катетерів, а тому не рекомендується. Не рекомендується також додавати до розчинів ПЕХ будь-які інші рідини в неасептичних умовах.



Сумісність ЖЕ з окремими електролітами і мінералами

Елемент	ClinOleic ®	SMOFLipid ®
Калій	150 ммоль/л	100-150 ммоль/л
Натрій	150 ммоль/л	150 ммоль/л
Магній	5,6 ммоль/л	5 ммоль/л
Кальцій	5 ммоль/л	5 ммоль/л
Фосфати	30 ммоль/л	15 ммоль/л
Хлориди	Немає даних	300 ммоль/л
Ацетати	140 ммоль/л	150 ммоль/л

**Стандартизовані розчини ПЕХ**

Розчини зі стандартним вмістом нутрієнтів (стандартизовані) відповідають потребам переважної більшості неонатальних пацієнтів, а їх використання пов'язане з меншим ризиком помилок під час приготування і призначення, меншою частотою інфекційних ускладнень, кращими клінічними результатами, а також є зручнішим і більш практичним. Існують різні за складом стандартизовані розчини, які відповідають потребам різних категорій пацієнтів. Розрізняють стандартизовані розчини ПЕХ, які готують в аптечних умовах, а також розчини ПЕХ промислового виробництва. Склад стандартизованих розчинів ПЕХ аптечного виробництва потрібно регулярно переглядати, забезпечуючи реалізацію чинних рекомендацій з ПЕХ новонароджених.

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій у більшості новонароджених, які мають показання до ПЕХ, включаючи немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, перевагу слід надавати стандартизованим розчинам ПЕХ. Індивідуалізований підхід загалом рекомендується використовувати, якщо потреби окремого пацієнта неможливо забезпечити наявними стандартизованими розчинами (наприклад, патологічні втрати рідини та електролітів, ниркова недостатність, потреба тривалого ПЕХ тощо).

На жаль, аптеки в Україні не готують стандартизовані розчини ПЕХ, а тому поки що єдиним можливим варіантом застосування цього підходу є використання стандартизованих розчинів промислового виробництва.

**Уведення розчинів ПЕХ**

Розчини ПЕХ відрізняються від простих глюкозо-електролітних розчинів у багатьох відношеннях, включаючи рН і осмолярність. Якщо використовуються розчини ПЕХ, ризики контамінації й uszkodження, пов'язаного з екстравазацією, збільшуються. Також, існує потреба у посиленому біохімічному моніторингу. Застосування ПЕХ є незалежним чинником ризику неонатального сепсису і катетер-асоційованої бактеріємії. Вартість також є важливим фактором, і збільшується внаслідок застосування спеціальних ліній, фільтрів та інших додаткових видатків.

Периферичні та центральні лінії. В ідеалі розчин ПЕХ слід вводити у центральну лінію, особливо якщо очікується, що пацієнт буде залежний від ПЕХ довше кількох днів. У новонароджених це вимагає наявності або катетера, правильно вве-

деного у вену пуповини, або центрального катетера, введеного з будь-якого периферичного доступу (PICC). Необхідно приділяти пильну увагу підтриманню стерильності центральних ліній під час і після катетеризації судин, використовуючи відповідні локальні протоколи. В ідеалі центральну лінію потрібно використовувати виключно для ПЕХ, не проводячи через неї забори крові, проте ця тактика на практиці не завжди вдається. Слід узгоджувати місцеву політику щодо постановки і використання центральних ліній, постійно навчати і контролювати персонал. Якщо разом з розчином ПЕХ потрібно вводити інші розчини, слід підтвердити їх сумісність. Перед використанням катетера правильність місцезнаходження його кінця у центральній вені треба підтвердити за допомогою рентгенівського чи ультразвукового дослідження. Бажано, щоб кінець центральної лінії знаходився або у нижній (ідеально на рівні діафрагми), або у верхній порожнистій вені (тільки довга лінія). Однак, PICC-лінію може бути неможливо ввести до цього рівня. Слід уникати потрапляння кінця катетера у передсердя через ризик перфорації останнього і тампонади серця. Навіть якщо правильне місцезнаходження кінця катетера у центральній вені підтверджено рентгенологічно, потрібно враховувати можливість міграції катетера.

Водночас прийнятним є введення розчину ПЕХ через периферичний венозний катетер, часто (але не виключно) короткочасно, поки не забезпечено центрального венозного доступу, або на час лікування інфекції, пов'язаної з використанням центральної лінії. Якщо розчин ПЕХ вводять через периферичний катетер, ризик uszkodження тканин внаслідок екстравазації розчину треба збалансувати з ризиками або труднощами, пов'язаними із забезпеченням і підтримкою центрального венозного доступу, а також харчовими потребами дитини. Немає консенсусу щодо максимальної осмолярності розчинів, які можна безпечно вводити через периферичний катетер. Рекомендації, що ґрунтуються на даних, отриманих у дослідженнях із залученням дітей і дорослих, визначають межі безпеки від 600 до 900 мОсм/л. Даних щодо новонароджених недостатньо. Осмолярність розчинів ПЕХ на рівні 900-1000 мОсм/л вірогідно не пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень, хоча почервоніння або незначні набряки у ділянці встановлення катетера є поширеними. Осмолярність, що перевищує 1000 мОсм/л, асоціюється зі

збільшенням імовірності ускладнень, включаючи тромбофлебіт та інфільтрацію. Уведення ЖЕ через той же периферичний катетер може захищати судинну стінку від ушкодження. Ємності з розчинами ПЕХ, які не можна вводити у периферичний катетер, слід чітко позначати: «уводити лише через центральний катетер». Такими є більшість концентрованих розчинів ПЕХ. Осмолярність 12,5 % розчину глюкози становить 630 мОсм/л.

Початок інфузії розчину ПЕХ. «Грунтування» катетерів та інфузійних систем слід здійснювати у повних асептичних умовах. Безпосередньо перед початком введення розчину ПЕХ необхідно остаточно перевірити безпеку, включаючи перевірку етикеток і записів у листі призначень, прізвища пацієнта, способу (центрального або периферичного) і дати введення, дати придатності розчину, його зовнішнього вигляду тощо.

Фільтри, інфузійні набори і тривалість інфузії. Використання спеціальних інфузійних фільтрів для зниження ризику контамінації розчину ПЕХ бактеріями, ендотоксинами і твердими частинками широко практикується і в даний час рекомендовано ESPGHAN. Історичні дані у дорослих свідчили про ефективність таких фільтрів, але практика їх використання все частіше ставилась під сумнів через відсутність достатньої кількості надійних доказів користі в деяких нещодавніх дослідженнях не лише у дорослих, а й у дітей. Ще менше доказів є для неонатологічної практики. Загалом існують фільтри для венозних ліній з мікропорами двох розмірів: 0,22-мікронні фільтри для водних розчинів, які видаляють повітря, мікроорганізми, тверді частинки й ендотоксини грамнегативних бактерій, а також 1,2-мікронні фільтри, які використовують для розчинів з більшими розмірами молекул, включаючи ліпіди. На підставі даних двох досліджень, які залучили 530 новонароджених, заміна фільтрів у центральних лініях кожні 96 год. не зменшувала смертність або частоту доведеної або ймовірної септицемії порівняно з використанням звичайних ліній, які змінювали щодня. Уважається, що фільтри є економічно ефективними, якщо розчини та інфузійні системи змінюються через 96 год. порівняно з 24 год. для нефільтрованих ліній. Заміна розчинів ПЕХ через 48 год. замість 24 год. значно економить кошти і не збільшує частоти бактеріемій, пов'язаних з використанням центральних ліній у доношених і більших недоношених дітей. Збільшення тривалості інфузії розчину з глюкозою й АК до 96 год. завдяки використанню фільтра може бути безпечним, але таку практику безпосередньо не порівнювали з коротшою тривалістю інфузії і використанням таких самих фільтрів. Є дані, які дозволяють припустити, що може бути прийнятним використання інфузійних систем для введення ЖЕ протягом 48 год., але частота інфекцій збільшується, якщо інфузійну систему міняти через 72 год., порівняно із 24 год. Отже, прагматичним і безпечним підходом буде заміна розчинів ЖЕ і відповідних інфузійних систем кожних 24 год.

Захист від дії світла. Дія світла на розчини ПЕХ призводить до утворення пероксидів, що спричинює окисний стрес, підсилює деградацію

вітамінів, може знижувати толерантність до ліпідів і відповідно сповільнювати збільшення об'єму ЕХ. У недавньому рандомізованому контрольованому дослідженні захист розчинів ПЕХ від світла не був пов'язаний зі зниженням частоти бронхолегеневої дисплазії або смерті. Пероксид володіє бактеріостатичними властивостями, і тому захист розчинів ПЕХ від світла може теоретично підвищити ризик пізнього сепсису, але це не було доведено. Незважаючи на відсутність переконливих доказів ефективності, сучасні рекомендації визначають потребу захищати від дії світла ємності з розчинами ПЕХ й інфузійні системи.

Уведення вітамінів. Щоб підвищити стабільність розчинів вітамінів та захистити ЖЕ від пероксидного окиснення, препарати і жиро-, і водорозчинних вітамінів рекомендується додавати до ЖЕ. Водорозчинні вітаміни можна додавати до водного розчину ПЕХ, якщо ЖЕ не використовується. Вітамінні препарати можна також додавати до розчину, який містить усі макроскладники ПЕХ (білки, жири та вуглеводи).

#### **Моніторинг**

Оцінювання харчового статусу дитини, яка перебуває на ПЕХ, включає клінічне (об'єктивне) обстеження, антропометрію, лабораторний моніторинг, а також, оцінку харчового забезпечення.

Клінічне обстеження дозволяє оцінити загальний стан, вигляд і рівень активності пацієнта. Параметри моніторингу включають життєво важливі функції, детальне об'єктивне обстеження, оцінку клінічних показників надлишку або дефіциту рідини та нутрієнтів.

Антропометрія передбачає ретельне визначення динаміки маси і довжини тіла, а також окружності голови дитини. Результати вимірювання слід відображати з використанням перцентильних кривих або стандартизованих відхилень (z-індексів). У немовлят з набряками можна використовувати показник обводу середньої частини плеча), який краще, ніж маса тіла, відображатиме харчовий дефіцит. Вимірювання мають здійснюватися навченим медичним персоналом. Частота вимірювань буде залежати від гестаційного і постнатального віку, наявних захворювань та їх важкості, ступеня харчового дефіциту і рівня метаболічного стресу.

Несподівана біохімічна нестабільність як наслідок ПЕХ трапляється нечасто, але може мати значні наслідки. Рутинний біохімічний моніторинг традиційно вважається найкращою практикою, однак, під час його проведення потрібно брати до уваги тривалість ПЕХ, стан і гестаційний вік дитини, наявні захворювання, перелік введених лікарських засобів тощо. Важливо щоденно переглядати результати біохімічних досліджень, а виявлені відхилення від норми – коригувати. Рекомендовану для новонароджених схему біохімічного моніторингу наведено у табл.12. Важливо використовувати мінімальний об'єм крові, необхідний для виконання аналізів, і підтримувати контакт зі своєю лабораторією, щоб отримати якомога більше інформації з кожного зразка. Потрібно також координувати терміни досліджень крові, щоб мінімізувати кількість необхідних зразків.

Таблиця 12

Мінімальні вимоги до моніторингу ПЕХ в новонароджених

Показник	Початково	Стабільна фаза	Більша частота
Глюкоза	1-2 год після початку ПЕХ	1-2 год після щоденного нового призначення ПЕХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Попередня гіпо- або гіперглікемія</li> <li>• Змінювалась доза</li> <li>• Клінічні застереження, напр., сепсис або судоми</li> </ul>
pH, калій, хлориди, кальцій	Щодня під час збільшення дози	Двічі на тиждень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо були відхилення від норми</li> <li>• Змінювалась доза</li> <li>• Клінічні застереження, напр., дитина у дуже важкому стані</li> </ul>
Тригліцериди сироватки	Щодня під час збільшення дози	Один раз на тиждень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо підвищений рівень</li> <li>• Клінічні застереження, напр., дитина у дуже важкому стані або ліпемічний вигляд крові</li> </ul>
Фосфати сироватки (плазми)	Щодня під час збільшення дози	Один раз на тиждень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо були відхилення від норми</li> <li>• Клінічні застереження, напр., метаболічна хвороба кісток</li> <li>• Гестаційний вік &lt; 32 тиж</li> </ul>
Функція печінки	Щотижня		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо були відхилення від норми</li> <li>• Клінічні застереження</li> </ul>

Толерантність до ЖЕ найчастіше оцінюють шляхом вимірювання вмісту тригліцеридів у плазмі крові, але немає достатньо даних, які б характеризували відповідні нормальні показники в новонароджених. Концентрація тригліцеридів у плазмі  $\geq 3$  ммоль/л часто визначається у новонароджених незалежно від кількості ліпідів, що вводиться внутрішньовенно. Тому доцільно вважати значення до 3 ммоль/л нормальними. Незрілі, хворі і немовлята, хворі на сепсис, схильні до зниженої толерантності до ЖЕ.

Дефіцит селену може бути пов'язаний із захворюваннями, які розвиваються внаслідок окисного ураження, як-от бронхолегенева дисплазія або ретинопатія недоношених. Проте недостатньо доказів, щоби рекомендувати планово контролювати рівень селену в плазмі крові.

Протягом перших 3 тиж. ПЕХ немає потреби регулярно визначати вміст мікроелементів у крові, однак для немовлят, які перебувають на тривалому ПЕХ (> 3 тиж. з мінімальним або без ЕХ), слід мати на увазі потребу щомісячного моніторингу системних концентрацій мікроелементів (включаючи мідь, марганець, селен і цинк), а також жиророзчинних вітамінів.

Оцінка харчового забезпечення передбачає контроль кількості призначених нутрієнтів і рідини (орально, ентерально і парентерально), поточних втрат (сеча, випорожнення, інші), а також

фіксацію наявних шлунково-кишкових симптомів.

**Рекомендації**

- У відділеннях інтенсивної терапії новонароджених важливо використовувати локальні протоколи, які би визначали показання до призначення ПЕХ новонародженим.

- Якщо можливо, ПЕХ слід призначати за допомогою комп'ютерних програм.

- В ідеалі розчини ПЕХ слід вводити через центральну лінію, правильність місцезнаходження кінця якої потрібно підтвердити рентгенологічно або за допомогою ультразвукового дослідження. Кінець катетера має знаходитись у центральній вені за межами перикарду, щоб уникнути перикардальної ефузії або тампонади.

- Розчини ПЕХ з осмолярністю понад 900 мОсм/л не слід вводити через катетер у периферичній судині.

- Рекомендується використовувати катетери з мінімальною кількістю просвітів і портів, виготовлені із силікону або поліуретану.

- Для короткочасного ПЕХ у новонароджених можна використовувати пупкові судини, тоді як для тривалого ПЕХ рекомендується використовувати центральні лінії, уведені з периферичного доступу, і (або) тунельні катетери.

- Для тривалого ПЕХ недоцільно використовувати катетери з антимікробним покриттям.

- Для поліпшення якості життя дітей, які пе-

ребувають на тривалому ПЕХ, у разі дотримання повного асептичного протоколу можливо забирати кров на дослідження із центрального венозного катетера для планового моніторингу ПЕХ.

- Рутинне застосування гепарину для профілактики тромбозу центрального венозного катетера, який постійно використовується, не рекомендується (достатньо промивань фізіологічним розчином). Рутинне застосування гепарину може бути ефективним у запобіганні оклюзії довгих ліній у новонароджених, але оскільки потенційні ризики не визначені, воно також не рекомендується.

- Внаслідок можливих побічних ефектів антисептична обробка шкіри новонароджених хлорексидином не рекомендується.

- З'єднувачі, порти та втулки катетера перед використанням потрібно дезінфікувати, переважно 2 % розчином хлорексидину у 70 % ізопропіловому спирті або медичним етанолом.

- Для захисту ділянки введення катетеру можна використовувати стерильну марлеву або спеціальну прозору напівпроникну поліуретанову пов'язку. Стерильній марлевій пов'язці надають перевагу, якщо є виділення із місця введення катетера.

- Під час нетривалого використання центрального катетеру марлеві пов'язки можна змінювати кожні 2 дні, а прозорі – кожні сім днів. Пов'язку слід замінити скоріше, якщо вона промокне або забрудниться.

- Лінії, через які вводять водні розчини, за умови використання фільтрів (0,22 мікрон), можна безпечно залишати без змін до 48 год.; лінії, через які вводять ЖЕ, слід змінювати кожні 24 год.

- Для підвищення стабільності жиророзчинних вітамінів доцільно їх додавати до ЖЕ.

- Ємності з розчинами ПЕХ й інфузійні системи, які використовуються для ПЕХ, потрібно захищати від світла.

- У новонароджених, які перебувають на ПЕХ, регулярний біохімічний моніторинг слід здійснювати відповідно до локального протоколу. Немовлята на тривалому ПЕХ потребують регулярних оцінювань стану мінералізації кісток, а також моніторингу росту і складу тканин тіла.

#### **Припинення використання ПЕХ**

За відсутності протипоказань разом з ПЕХ слід призначати мінімальне ЕХ, бажано материнським або донорським грудним молоком, щоб запобігти атрофії кишечника і стимулювати його адаптацію, а також зменшити ризик хвороби печінки, пов'язаної з ПЕХ. Можливість відлучення від ПЕХ слід розглядати, тільки-но забезпечено стабільність стану дитини і встановлено її здатність толерувати мінімальні об'єми ЕХ. Під час цього процесу, збільшуючи об'єм ЕХ, важливо пропорційно зменшувати об'єми всіх компонентів ПЕХ. Швидкість відлучення буде залежати від клінічного стану дитини і може обмежуватись наявністю зцідженого материнського грудного молока. Важливо забезпечити задоволення потреб в електrolітах зі зменшенням об'єму водного розчину ПЕХ. Може виникнути потреба додатково призначати або додавати розчин натрію в молоко. Іноді ПЕХ потрібно продовжувати паралельно з ЕХ протягом тривалого періоду часу, якщо толерант-

ність до ЕХ є зниженою. ПЕХ, як правило, слід продовжувати доти, доки принаймні 75 % харчових потреб не буде забезпечено ентеральним шляхом. Для недоношених дітей після перших кількох днів життя, як правило, це споживання молока (сухіші) на рівні не менше 120 мл/кг/день.

#### **Ускладнення ПЕХ у новонароджених дітей**

Короткотривале ПЕХ, як правило, не супроводжується виникненням ускладнень. До найважливіших ускладнень ПЕХ в новонароджених відносять проблеми, пов'язані із застосуванням центрального катетерів (інфекція, оклюзія і тромбоз, емболія, екстравазація, зміщення або ушкодження та ін.), метаболічні розлади, синдром відновленого харчування, гепатобіліарні ускладнення, метаболічні захворювання кісток, затримку фізичного розвитку, порушення стабільності розчинів ПЕХ, взаємодію між розчинами ПЕХ та ліками тощо. Частина цих ускладнень вже згадувалися і характеризувалися вище.

#### **Інфекційні ускладнення, пов'язані з використанням катетеру**

Бактеріємія, пов'язана з використанням центрального катетера (БПВК), є найбільш поширеним і небезпечним інфекційним ускладненням ПЕХ. До чинників ризику, пов'язаних з підвищеною частотою БПВК, відносять передчасне народження, абдомінальне хірургічне втручання, довжину тонкого кишечника, наявність ентеростомії, відсутність ЕХ, використання катетеру для ПЕХ, тривалість ПЕХ і застосування антацидних ліків.

Будь-яка дитина, яка має кишкову недостатність і встановлений центральний венозний катетер (ЦВК), має значний ризик БПВК: будь-яке підвищення температури > 38,5°C або на > 1°C або зміна інших клінічних або лабораторних параметрів мають викликати підозру на таку інфекцію, поки не доведено інше. Якщо підозрюється БПВК, до призначення антибіотиків потрібно взяти парні кількісні культури крові із ЦВК і периферичної вени. Найбільш доступним методом підтвердження цієї клінічної форми інфекції без видалення катетера є розрахунок показника диференціального часу до росту культури (якщо ріст бактерій із крові, взятої з катетера, відбувається на 1-2 год. скоріше, ніж аналогічний ріст із крові, взятої з периферичної вени).

Емпірична антибіотикотерапія БПВК має діяти на грампозитивні коагулазонегативні або позитивні стафілококи і грамнегативні палички. Тривалість антибактеріальної терапії БПВК при наявності катетеру, як правило, становить 10-14 днів за умови клінічної та мікробіологічної відповіді протягом 48-72 год. і відсутності ускладнень. Видалення ЦВК рекомендується у разі клінічного погіршення, стійкої або рецидивної бактеріємії, наявності гнійних ускладнень або виділення певних збудників, наприклад, золотистого стафілокока, грамнегативних бактерій, грибків тощо.

#### **Ускладнення, пов'язані з тромбозом**

Більшість тромбозів, пов'язаних з використанням ЦВК, є безсимптомними. В іншому випадку початкові симптоми тромбозу катетера у дітей, які отримують ПЕХ через ЦВК, переважно включають труднощі під час промивання або



отримання крові з катетера. Симптоми, пов'язані з оклюзією верхньої і нижньої порожнистої вен, також включають набряк голови і шиї, плевральний випіт, набряк повік і повнокров'я обличчя, а також набряк нижніх кінцівок відповідно. До симптомів, пов'язаних з емболією легеневої артерії, відносять задишку, стридор, хриплий крик і оклюзії дихальних шляхів. Для точної діагностики тромбозу, пов'язаного з ЦВК у верхній венозній системі, потрібні ультразвукове та венографічне дослідження. Ультрасонографія може бути адекватним методом діагностики тромбозу яремної вени, проте невідповідним дослідженням для діагностики тромбозу підключичної або верхньої порожнистої вени. Тим не менше, можна розпочати з цього методу, оскільки він є неінвазивним і легким для виконання. Якщо результат негативний, а клінічна підозра є високою, то методом вибору буде венографія.

Окклюзія катетера тромбом і тромбоз судин, пов'язаний з використанням ЦВК, вимагають ретельного обстеження і лікування, оскільки вони можуть спричинити значну захворюваність. Для руйнування тромбів препаратами вибору є фібринолітики. Зокрема, рекомендується застосовувати тканинний активатор плазміногену (tPA); також можна використовувати урокіназу або рекомбі-

нантну урокіназу.

Рекомендоване лікування тромбозу, пов'язаного з використанням ЦВК, залежить від потреби його подальшого використання і вимагає застосування антитромботичних ліків, зокрема, низькомолекулярного або нефракціонованого гепарину. Метою первинної антикоагулянтної терапії є запобігання поширенню тромбозу і можливої емболії легеневої артерії. Після 3 міс. антикоагулянтної терапії рекомендується переходити на профілактичні дози і продовжувати профілактику до видалення ЦВК. Тромболітична терапія, як правило, не рекомендується, якщо не уражені великі судини з критичним порушенням кровообігу в органах або кінцівках.

#### **Екстравазація, розрив або зміщення катетера**

Щоб запобігти цим ускладненням, слід правильно встановлювати катетер (місцезнаходження кінця) і проводити негайні діагностичні обстеження у разі підозри на ушкодження катетера або екстравазацію рідини.

Настійно рекомендується вживати належних заходів для забезпечення правильної фіксації катетеру, а також, відповідне навчання користувачів щодо правильного догляду й забезпечення безпеки його використання.

#### **Література**

1. Arsenault D, Brenn M, Kim S, Gura K, Compher C, Simpser E, et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Hyperglycemia and hypoglycemia in the neonate receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):81-95. doi: 10.1177/0148607111418980.
2. Blanco CL, Gong AK, Schoolfield J, Green BK, Daniels W, Liechty EA, et al. Impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at 2 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(5):601-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824887a0.
3. Bronsky J, Campoy C, Braegger C. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2366-78. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.951.
4. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N, et al. Birth weight and longitudinal growth in infants born before 32 weeks' gestation: a UK population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(1):F34-40. doi: 10.1136/archdischild-2012-303536.
5. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowitz V, Franz A, Mimouni F. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2354-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.949.
6. Foster JP, Richards R, Showell MG, Jones LJ. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015[cited 2020 May 17];8:CD005248. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005248.pub3/full>
7. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, Lohner S, Cai W, Decsi T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2418-29. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.956.
8. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2344-53. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.948.
9. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics [Internet].* 2012[cited 2020 Jun 2];130(3):e640-9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=22891222>
10. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2309-14. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.944.
11. Kolaček S, Puntis JWL, Hojsak I. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2379-91. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.952.
12. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines. Basel: S. Karger AG; 2014. 314p.
13. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2324-36. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946.
14. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2337-43. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.947.
15. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/ CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2360-5. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.950.
16. Moltu SJ, Strommen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia – a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):207-12. doi: 10.1016/j.clnu.2012.09.004.
17. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomised controlled parenteral nutrition study. *Pediatr [Internet].* 2014[cited 2020 May 29];133(1):e120-8. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/133/1/e120.long>
18. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):816-26. doi: 10.3945/ajcn.112.042028.
19. Neonatal parenteral nutrition [Internet]. NICE guideline; 2020[cited 2020 Apr 25]. 53p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154/resources/neonatal-parenteral-nutrition-pdf-66141840283333>
20. Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2392-400. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.953.
21. Riskin A, Picaud JC, Shamir R. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37:2409-17. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.955.

22. Rochow N, Fusch G, Muhlinghaus A, Niesytto C, Straube S, Utzig N, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clin Nutr* 2012;31(1):124-31. doi: 10.1016/j.clnu.2011.07.004.
23. Salama GS, Kaabneh MA, Almasaeed MN, Alquran MI. Intravenous lipids for preterm infants: a review. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:25-36. doi: 10.4137/CMPed.S21161.
24. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* [Internet]. 2012[cited 2020 May 6];101(2):e64-70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.2011.02443.x>
25. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatr*. 2009;123(5):1337-43. doi: 10.1542/peds.2008-0211.
26. Uthaya S, Liu X, Babalis D, Dore CJ, Warwick J, Bell J, et al. Nutritional evaluation and optimisation in neonates: a randomized, doubleblind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(6):1443-52. doi: 10.3945/ajcn.115.125138.
27. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2315-23. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945.
28. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CHP, Dorst K, Wattimena JL, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2013;163(3):638-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.059.
29. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(6):F492-500. doi: 10.1136/fn.88.6.F492.

**СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ ПИТАНИЮ  
НОВОРОЖДЕННЫХ**

*Д.А. Добрянский, Т.К. Знаменская\*, О.В. Воробьева\**

Львовский национальный медицинский  
университет имени Данила Галицкого  
(г. Львов, Украина),  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии имени академика  
Е.М. Лукьяновой Национальной медицинской  
академии Украины»\*  
(г. Киев, Украина)

**Резюме.** Проблема нутритивной недостаточности и формирования постнатального дефицита массы тела в первые дни после рождения характерна преимущественно для недоношенных детей. Новорожденные с очень малой массой при рождении имеют запасы энергии, которые обеспечивают их потребности только в течение первых 2-3 дней жизни. Даже у доношенных детей наблюдается пролонгированный характер катаболического типа обмена веществ, если они не будут получать достаточное количество белков и калорий. У всех недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой при рождении существует риск ранней постнатальной задержки физического развития, связанный с формированием кумулятивного дефицита питательных веществ и отрицательными удаленными неврологическими последствиями. Поэтому, важным результатом качественной медицинской помощи новорожденным является достижение адекватного (или как можно более адекватного) питания, предотвращающего пищевой дефицит или коррекция его, а также обеспечение надлежащих темпов роста и развития ребенка. При отсутствии полноценного энтерального питания по медицинским показаниям используется парентеральное питание.

Цель представленных клинических рекомендаций - улучшить качество медицинской помощи значительно недоношенным новорожденным (срок гестации менее 32 нед.), новорожденным с некротизирующим энтероколитом, хирургической патологией пищеварительного тракта и др., путем внедрения современных подходов к эффективному и безопасному парентеральному питанию.

Представленные данные основаны на Руководстве ESPGHAN / ESPEN / ESPR по Педиатрическому парентеральному питанию (2018) и NICE Неонатальному парентеральному питанию (2020) и предназначены для врачей-неонатологов, врачей-детских анестезиологов, врачей-педиатров, среднего медицинского персонала, других медицинских работников, участвующих в оказании медицинской помощи новорожденным для ежедневной практики.

**Ключевые слова:** новорожденные; парентеральное питание; растворы для парентерального питания; клинические рекомендации.

**MODERN RECOMMENDATIONS  
FOR PARENTAL NUTRITION  
OF NEWBORN**

*DO. Dobryansky, TK Znamenska\*, OV Vorobiova \**

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University  
(Lviv, Ukraine),  
SI «Institute of Pediatrics,  
Obstetrics and Gynecology  
named after Academician  
OM Lukyanova of the  
National Medical Academy of Ukraine»\*  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** The problem of nutritional deficiency and the formation of postnatal body weight deficit in the first days after birth is characteristic mainly of premature babies. Newborns with very low birth weight have energy reserves that meet their needs only during the first 2-3 days of life. Even full-term babies quickly develop a catabolic type of metabolism if they do not get enough protein and calories. All preterm infants have an extremely low birth weight; there is a risk of early postnatal growth retardation associated with the formation of cumulative nutritional deficiencies and negative neurological consequences remotely. Therefore, an important result of quality medical care for newborns is the achievement of adequate (or as adequate as possible) nutrition, prevents or corrects nutritional deficiencies, and ensures the appropriate growth and development of the child. In the absence of full-fledged enteral feeding for medical reasons, parenteral nutrition is used.

The purpose of the presented clinical recommendations is to improve the quality of medical care for significantly premature infants (gestational age less than 32 weeks), newborns with necrotizing enterocolitis, surgical pathology of the digestive tract, etc., by introducing modern approaches to effective and safe parenteral nutrition.

The data presented are based on the ESPGHAN / ESPEN / ESPR Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition (2018) and NICE Neonatal Parenteral Nutrition (2020) and are intended for neonatologists, pediatric anesthesiologists, pediatricians, nurses, and other healthcare professionals involved in providing medical care to newborns for daily practice.

**Key words:** newborns, parenteral nutrition, solutions for parenteral nutrition, clinical guidelines.

**Контактна інформація:**

**Добрянський Дмитро Олександрович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

Контактна адреса: вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

**Контактний телефон:** +38(067)2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Scopus AuthorID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

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

Контактна адреса: вулиця Платона Майбороди, 8, Київ, 02000, Україна

**Контактний телефон:** +380674038120

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

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

**Воробйова Ольга Володимирівна** – д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", відділення неонатології, (м. Київ, Україна).

Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м.Київ, 04050, Україна.

**Контактний телефон:** +380676243760

**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net

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

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Д.О. Добрянський, Т.К.Знаменська, О.В. Воробйова, 2020

**Контактная информация:**

**Добрянский Дмитрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

Контактный адрес: ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79010, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

**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)

Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 8, Киев, 02000, Украина

кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.

**Контактный телефон:** +380674038120

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

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

**Воробьева Ольга Владимировна** – д.мед.н., ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины", отделение неонатологии (г.Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 8, Киев, 04050, Украина.

**Контактный телефон:** +380676243760

**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net

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

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© DO Dobryansky, TK Znamenska, OV Vorobiova 2020

**Contact Information:**

**Dmytro Dobryansky** - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

**Contact address:** st. Pekarska, 69, Lviv, 79010, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 2535757.

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**ResearcherID:** S-4134-2016

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

**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)

**Contact address:** Platona Maiboroda Str/, 8, Kyiv, 02000, Ukraine.

**Contact phone:** +380674038120

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

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

**Olga Vorobiova** - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

**Contact address:** str. Platona Mayborody, 8, Kyiv, 04050, Ukraine.

**Contact phone:** +380676243760

**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net

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

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 12.07.2020 р.  
Підписано до друку 20.08.2020 р

УДК 616-053.3:613.221  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.12С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська,  
М.С. Яцула, М.І. ГородиловськаНОВІТНІ КОНЦЕПЦІЇ ДИТЯЧОГО  
ХАРЧУВАННЯ: ПОСТБІОТИКИ  
Й ДОВГОЛАНЦЮГОВІ ПОЛІНЕНАСИЧЕНІ  
ЖИРНІ КИСЛОТИЛьвівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького  
(м. Львів, Україна)

**Резюме.** Харчування у ранньому дитинстві суттєво впливає на ріст і розвиток в цілому, а також на здоров'я, в т.ч. у старшому віці. Постбіотики – це сполуки, що продукуються мікроорганізмами й виділяються з харчових або мікробних компонентів, включаючи нежиттєздатні клітини, які при введенні у достатній кількості в організм зміцнюють здоров'я хазяїна. До постбіотиків належать з'єднання, отримані в результаті бактеріального метаболізму, такі як екзополісахариди, вітаміни, молочна кислота, бактеріоцини, ферменти, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти й коротколанцюгові жирні кислоти; складні молекули, що виділяються з харчових сполук (ферментативно утворюються під час бродіння їжі), такі як пептиди й галактоолігосахариди, наприклад, 3- і 6-галактозиллактоза; компоненти, що виділяються з лізованих клітин, включаючи ДНК, РНК, клітинні стінки та, можливо, інші цитоплазматичні компоненти й білки поверхневого шару. Нещодавно розроблено нову технологію ферментації, що використовується при виготовленні дитячих сумішей. У ній задіяно два типи мікроорганізмів, які продукують молочну кислоту (*Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065), що забезпечує отримання природних постбіотиків. Поліненасичені жирні кислоти з довгим ланцюгом відіграють важливу роль у регуляції імунної системи, утворенні тромбів, нейро-медіаторів, метаболізм холестерину, а також у структурі мембранних фосфоліпідів у мозку й сітківці ока. З лютого 2020 року в Європейському Союзі діють нові стандарти щодо дитячих сумішей. Вони передбачають обов'язкове додавання докозагексаєнової кислоти у концентраціях, що в два-три рази перевищують звичайні концентрації у грудному молоці. Першими і на даний час єдиними на ринку України ферментованими сумішами, що містять пребіотики коротколанцюгові галакто- і довголанцюгові фруктоолігосахариди (9:1, 0,8 г/100 мл), постбіотик 3-галактозиллактозу й належну кількість омега-3 жирних кислот, є нові рецептури сумішей *Nutrilon Premium+* для вигодовування дітей раннього віку.

**Ключові слова:** мікробіота; постбіотики; діти раннього віку; дитяча ферментована суміш; омега-3.

Харчування у ранньому дитинстві суттєво впливає на ріст і розвиток в цілому, а також на здоров'я, в т.ч. у старшому віці [1, 2]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує виключно грудне вигодовування (ГВ) протягом перших шести місяців життя з подальшим його продовженням і введенням прикорму на термін до двох років або більше [3]. ГВ допомагає запобігти розвитку як інфекційних, так і неінфекційних захворювань у дитинстві й у більш пізні роки [1,2].

Здоровий розвиток кишечника має найважливіше значення у ранньому дитинстві. Це сприяє зростанню й розвитку організму шляхом забезпечення травлення й засвоєння поживних речовин і рідини. Кишечник також є ключовим фактором у розвитку імунітету – завдяки кишковому бар'єру дитина має захист від інфекційних збудників, крім того кишечник взаємодіє з імунною системою, викликаючи слизову й системну толерантність до продуктів харчування, що запобігає розвитку алергії. Крім того, кишечник подає сигнали мозку для підтримання здорового стану організму [1, 4].

Одним з основних факторів, що забезпечує належну роботу й розвиток кишечника, є збалансована мікробіота [5]. Деякі пренатальні й перинатальні фактори (спосіб розродження, використання антибіотиків, дієта), фактори навколишнього середовища, включаючи географічний регіон, можуть впливати на мікробну колонізацію немовляти і, у свою чергу, на дозрівання імунної системи [1,6]. Отже загально визнано, що мікро-

біота кишечника здорового доношеного, народженого через природні пологові шляхи, немовляти і його ГВ є золотим стандартом для сприятливого мікробного складу в ранньому віці [1, 7]. Оскільки грудне молоко сприяє розвитку збалансованої мікробіоти кишечника, серед багатьох інших переваг для здоров'я, – є дуже важливим, щоб дитячі суміші (у випадку неможливості ГВ) були якомога ближчими за складом до грудного молока, забезпечуючи дитину біоактивними речовинами, які сприятимуть здоров'ю кишечника й імунітету [1,8].

Два олігосахариди грудного молока (ОГМ) – 2-фукозиллактоза (2-FL) і лакто-N-неотетраоза (LNnT) є прикладами тих необов'язкових інгредієнтів, які додаються до дитячих сумішей [9-12]. Однак поки що мало уваги приділяється 3-галактозиллактозі (3-GL), яка є ОГМ й також може природно міститися у сумішах для ентерального вигодовування немовлят, отриманих при ферментації молока [13,14].

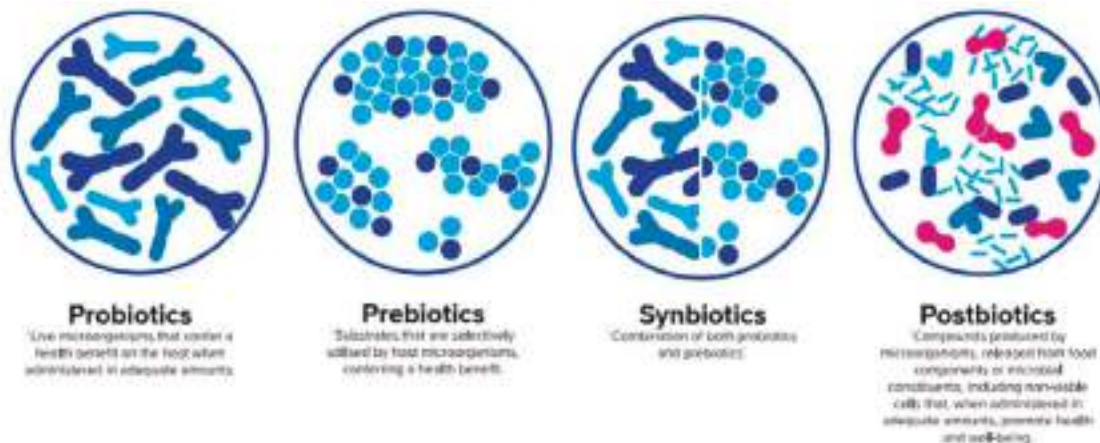
«Біотики»: схожість дитячих сумішей і грудного молока.

Проводиться все більше досліджень щодо харчових постнатальних втручань з використанням пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків і постбіотиків для сприяння формуванню корисної мікробіотії позитивного впливу на здоров'я новонароджених (рис. 1). У той час як дитячі суміші можуть забезпечувати лише статичний набір цих речовин, у грудному молоці їхня кількість і склад



є дуже динамічними й індивідуальними [15-17]. Це може бути проілюстровано різноманітністю олігосахаридних структур у грудному молоці, яке змінюється залежно від генетичних факторів, географічних регіонів та, ймовірно, прийому пробіотиків влітню жінкою на пізніх термінах вагітності [15, 18, 19]. Наприклад, у жінок з активним

геном фукозилтрансферази-2 (FUT2 секрети) 2-FL на сьогоднішній день є найпоширенішим ОГМ, із середньою концентрацією 2,7 г / л, що становить майже 24% від усіх ОГМ [20]. Однак у молоці жінок, які не мають активного гену FUT2 (несекрети), а кількість таких випадків становить 21%, 2-FL не виявляється [17, 20, 21].



**Рис. 1. Визначення пробіотиків [22], пребіотиків [23], синбіотиків [24] і постбіотиків [25] (адаптоване Salminen і співавт. [26])**

Відповідно до останнього визначення, пробіотики – це живі мікроорганізми, які надають користь організму хазяїна при введенні у достатній кількості [22], тоді як пребіотики визначаються як субстрати, які вибірково використовуються мікроорганізмами хазяїна, приносячи користь для здоров'я [23]. Офіційне визначення синбіотиків, які є комбінацією як про-, так і пребіотиків [24], буде незабаром опубліковано Міжнародною науковою асоціацією пробіотиків і пребіотиків (ISAPP). На відміну від пре- і пробіотиків, загальноприйняте визначення постбіотиків все ще очікується, – у даний час ISAPP формулює консенсусне визначення щодо постбіотиків [27]. Нещодавно було сформульовано тимчасове визначення, яке передбачає, що постбіотики – це сполуки, що продукуються мікроорганізмами й виділяються з харчових або мікробних компонентів, включаючи нежиттєздатні клітини, які при введенні у достатній кількості в організм зміцнюють здоров'я хазяїна [25].

Узагальнені приклади постбіотиків [25]:

- сполуки, отримані в результаті бактеріального метаболізму, такі як екзополісахариди, вітаміни, молочна кислота, бактеріоцини, ферменти, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти й коротколанцюгові жирні кислоти;

- складні молекули, що виділяються з харчових сполук (ферментативно утворюються під час бродіння їжі), такі як пептиди і галактоолігосахариди, наприклад, 3-GL і 6-GL;

- компоненти, що виділяються з лізованих клітин, включаючи ДНК, РНК, клітинні стінки та, можливо, інші цитоплазматичні компоненти й білки поверхневого шару.

На відміну від пробіотиків, життєздатність яких є основною вимогою щодо користі для здоров'я, до постбіотиків, як продуктів ферментації, подібних вимог немає. Це є підставою для потенційної можливості використання постбіотиків у будь-яких формах продуктів дитячого харчуван-

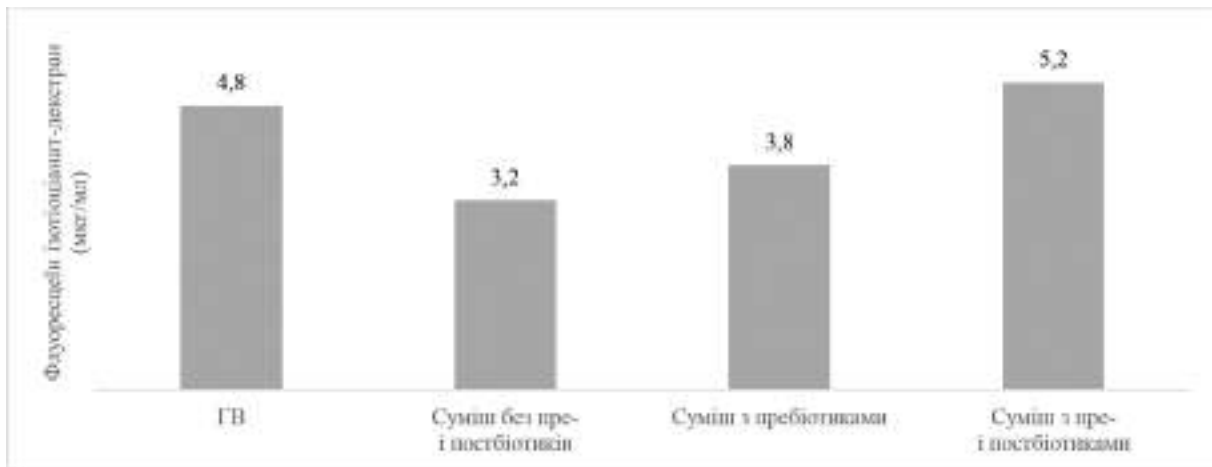
ня, зокрема тих, що не можуть містити життєздатних бактерій (наприклад, рідкі суміші для немовлят) [28]. Наразі більшість відомих постбіотиків походять зі штамів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, які також, як правило, є пробіотиками, що використовуються найбільш часто [25].

Нещодавно розроблена нова технологія ферментації, що використовується при виготовленні дитячих сумішей. У ній задіяні два типи мікроорганізмів, які продукують молочну кислоту (*Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065), що забезпечує отримання природних постбіотиків [13, 29, 30].

Переваги наявності постбіотиків у дитячих сумішах.

На моделі з мишами, яким давали дитячу суміш для немовлят, що містить постбіотики, отримані в результаті спеціального процесу ферментації, у поєднанні з коротколанцюговими галакто- (scGOS) і довголанцюговими фруктоолігосахаридами (lcFOS) у співвідношенні 9:1, стимулювали морфологічне (наприклад, довжину ворсинок крипти в клубовій кишці) й функціональне (наприклад, активність клубової сахарази, проникність кишечника) дозрівання кишечника. Це імітувало ситуацію з мишами, які годувалися матір'ю, на відміну від тих, які споживали дитячу суміш без пре- та/або постбіотиків [31]. Проникність кишечника, що вимірювалася за допомогою флуоресцеїну ізотіоціанат-декстрану, була схожою у мишей, які отримували пре- і постбіотики, й у мишей, яких годували їхні матері, тоді як у мишей, які отримували контрольну суміш для немовлят без пре- або постбіотиків, вона була значно нижчою (рис. 2). Раннє зниження проникності, яке спостерігалось у контрольній групі, може мати тривалий згубний вплив на здоров'я, змінюючи дозрівання імунної системи [32].

Перше клінічне дослідження з ферментованою сумішшю для немовлят, яке виявило позитивний ефект на функцію кишечника, було опублікова-



**Рис. 2. Проникність кишечника, виміряна за допомогою флуоресцеїну ізотіоціанат-декстрану у мишей, яких годували різними сумішами**

но ще в 1989 році [33]. Останнім часом доведено, що постбіотики, отримані в результаті ферментації, позитивно впливають не тільки на мікробіоту кишечника, а також на метаболічні процеси й імунні реакції [5, 34, 35]. Зокрема, суміш для немовлят, ферментована *Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065, з пребіотиками scGOS / lcFOS (9:1) і без них, продемонструвала свою здатність впливати на імунну систему й кишечник у здорових немовлят у ряді досліджень.

Martine Morisset і співавт. [36] визначали вплив негідролізованої дитячої суміші, ферментованої штамами *Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065 (НКВВСТ), на частоту алергоподібних явищ протягом перших 2 років життя у дітей з високим ризиком розвитку atopії. Основною метою цього багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого контрольованого дослідження було визначити вплив суміші НКВВСТ на частоту виникнення проявів алергії до білка коров'ячого молока (БКМ) і сенсibilізації до нього у дітей з високим ризиком atopії. Вторинними цілями було визначити вплив суміші НКВВСТ на частоту сенсibilізації та / або алергії на інші алергени, крім БКМ, і частоту виникнення алергічних симптомів протягом періоду дослідження. Для немовлят, які брали участь у дослідженні, використовувалися НКВВСТ або стандартна дитяча суміш з моменту народження до 1 року. Контроль проводився на 4, 12 і 24 місяці життя. Систематично проводили шкірні прик-тести до шести харчових продуктів і шести аероалергенів. Діти, які мали позитивну провокаційну пробу з БКМ, розцінювалися як діти з алергією до БКМ. Діти вважалися чутливими до харчового алергену у разі позитивних шкірних проб або позитивних специфічних IgE незалежно від алергічних симптомів.

Дослідження включало 129 дітей, з них 63 дитини отримували стандартну суміш, 66 – ферментовану. Через 4 місяці спостерігалася тенденція до зниження частки позитивних прик-тестів до БКМ у групі НКВВСТ порівняно з групою контролю (1,6% проти 7,9%;  $p = 0,06$ ). Достовірної відмінності між групами щодо сенсibilізації до БКМ, інших продуктів харчування й аероалергенів виявлено не було. Оральна провокаційна проба не проводилася до 6-місячного віку, тому діагноз алергії до БКМ не був діагностований у віці 4 місяців.

Через 12 місяців відмінностей у частоті роз-

витку алергії до БКМ у групах не спостерігалось, проте частка позитивних прик-тестів до БКМ значно зменшилась у групі НКВВСТ порівняно з групою контролю (1,7% проти 12,5%;  $p = 0,03$ ). При визначенні специфічних IgE для харчових продуктів (не БКМ) у дітей з групи НКВВСТ була більша частка з його негативним значенням порівняно з групою контролю (90,9% проти 33,3%;  $p = 0,01$ ).

Вживання НКВВСТ не змінило частки дітей з алергією до коров'ячого молока через 24 місяці, але зменшило частку дітей з позитивним шкірним прик-тестом до нього (1,7% проти 12,5%,  $p = 0,03$ ), що свідчить про те, що оральна толерантність до коров'ячого молока у немовлят з високим ризиком розвитку atopії може бути підвищена за допомогою негідролізованих ферментованих дитячих сумішей.

Alfonso Rodriguez-Herrera і співавт. [37] вивчали вплив ферментованої суміші із scGOS / lcFOS при синдромі малюкових колек. У дослідження було включено 200 дітей, які мали від народження  $\leq 28$  днів життя. Порівнювали 30% ферментовану суміш з пребіотиками scGOS / lcFOS (0,8 г / 100 мл, 9:1) і стандартну суміш без scGOS / lcFOS. Також була включена референтна група на грудному вигодовуванні ( $n = 100$ ). Спостереження проводилось протягом 17 тижнів. Дані щодо тривалості й частоти плачу збирали щодня за допомогою модифікованого щоденника дня немовлят протягом усього періоду спостереження. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що достовірно рідше спостерігалися кольки (діагностовані згідно офіційних критеріїв) у групі дітей, які отримували 30% ферментовану суміш з scGOS / lcFOS порівняно із групою, яка отримувала стандартну суміш без scGOS / lcFOS (відповідно 1,1% і 8,7%,  $p = 0,020$ ) та практично так само, як у дітей на ГВ (1%).

У іншому дослідженні Alfonso Rodriguez-Herrera і співавт. [38] вивчали вплив ферментованої суміші на консистенцію випорожнень у дітей. У дослідженні взяли участь 200 немовлят, які були розподілені на 2 групи. Порівнювали 30% ферментовану суміш з пребіотиками scGOS / lcFOS і стандартну суміш без scGOS / lcFOS. Ферментована суміш була отримана в результаті процесу фермен-

тації двома штамами бактерій – Bifidobacterium breve C50 і Streptococcus thermophilus 065, в результаті чого утворюються біоактивні сполуки. Однією з них є 3-GL – олігосахарид, вміст якого у грудному молоці сягає ~ 25 мг / 100 мл. Контрольна суміш не містила пребіотиків і не піддавалася процесу ферментації. Референтну групу складало 100 немовлят на ГВ. Встановлено, що консистенція стулу у немовлят, які споживали ферментовану суміш, була ближчою до такої, як у дітей на ГВ. Немовлята, які отримували стандартну суміш, мали достовірно більш тверді випорожнення ( $p < 0,05$ ).

Загальна частота випадків гастроінтестинальних симптомів (принаймні один раз за період дослідження) не була статистично значущою й становила 85,7% в експериментальній групі, 86,0% у контрольній групі та 84,4% у немовлят на ГВ.

При динамічному спостереженні результати фізичного розвитку немовлят в обох групах на сумішах були близькі до результатів немовлят на ГВ референтної групи. Більше того, середні z-оцінки всіх груп були в межах  $\pm 0,5$  SD від стандартів ВООЗ щодо маси, росту й окружності голови, що вказує на відповідний розвиток малюків.

Yvan Vandendplas і співавт. [39] вивчали вплив ферментованої суміші на гастроінтестинальні симптоми у немовлят. У дослідження було включено 432 здорових, доношених немовлят віком від 0 до 28 днів, батьки яких вирішили не починати або припинити ГВ. Досліджували декілька дитячих сумішей: ферментовану на 50% з scGOS / IcFOS, ферментовану на 15% з scGOS / IcFOS, ферментовану на 50% без scGOS / IcFOS і неферментовану суміш з scGOS / IcFOS. Батьки вели стандартизовані семиденні щоденники щодо симптоматики – неспокій (плач), сон і стул. Дослідження тривало 17 тижнів. Єдиним гастроінтестинальним симптомом, для якого було виявлено достовірну різницю між групами, був метеоризм. У віці восьми тижнів щодо метеоризму критерій Вілкоксона показав, що група, яка отримувала ферментовану на 50% суміш з scGOS / IcFOS (медіана 1,2), демонструє вищий середній бал, ніж група, яка отримувала ферментовану на 15% суміш з scGOS / IcFOS (медіана 1,0,  $p = 0,017$ ), і група, що отримувала неферментовану суміш з scGOS / IcFOS (медіана 1,0,  $p = 0,01$ ). Не виявлено статистично значущих відмінностей для будь-якого іншого симптому з оцінкою симптомів вище одиниці.

Встановлено, що через 4 тижні малюкові кольки відзначалися достовірно рідше (8%) у дітей, які отримували ферментовану на 50% суміш з scGOS

/ IcFOS, порівняно з дітьми, які отримували неферментовану суміш з scGOS / IcFOS (20%,  $p = 0,034$ ) або ферментовану на 50% суміш без scGOS / IcFOS (20%,  $p = 0,036$ ). Також встановлено, що у дітей, які отримували ферментовану на 50% суміш з scGOS / IcFOS, були достовірно нижчими частота й тривалість щоденного плачу, а їхні випорожнення наближалися до таких, як у дітей на ГВ.

Підводячи підсумки результатів клінічних досліджень, можна зробити висновок, що ферментована суміш з додаванням scGOS / IcFOS достовірно краще наближує функціональні показники немовлят до таких, як у дітей на ГВ. Ферментована суміш з додаванням пребіотиків є оптимальним на даний час варіантом харчування для дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні. Правильне харчування є фундаментальним у будь-якому віці як для фізичного, так і для психічного здоров'я, але особливо важливим воно є для немовлят і дітей раннього віку, оскільки перші кілька років життя є критичною стадією розвитку [40].

Нові стандарти щодо довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у дитячих сумішах

Життєвоважливими компонентами раціону дітей раннього віку є омега жирні кислоти. Поліненасичені жирні кислоти з довгим ланцюгом відіграють важливу роль у регуляції імунної системи, утворення тромбів, нейромедіаторів, метаболізму холестерину, а також у формуванні структур мембранних фосфоліпідів у мозку й сітківці ока [41]. Особлива увага приділяється арахідоновій кислоті (AA) і докозагексаєновій кислоті (DHA), що обумовлено їх ключовим значенням щодо підтримання здоров'я, розвитку мозку й зору протягом внутрішньоутробного й раннього постнатального життя [42]. Грудне молоко, як правило, є єдиним зовнішнім джерелом AA і DHA для немовлят протягом перших місяців життя [43, 44]. Коли грудне вигодовування є неможливим, немовлятам потрібні заміники грудного молока [45], які зазвичай доповнюються поживними речовинами, щоб відповідати складу грудного молока [46]. Однак досі існують суперечки й різні думки щодо добавок DHA і AA у дитячих сумішах. EFSA [47] визначили DHA як обов'язковий компонент для дитячих сумішей. Відмічено, що у випадку отримання немовлятами як AA, так і DHA, відмічаються кращі результати розвитку когнітивних функцій у порівнянні з тими дітьми, що отримують лише DHA [48]. Інші дослідники виявили, що DHA сама по собі взагалі не впливає на когнітивний розвиток [49].

Таблиця 1

Рекомендований вміст DHA у дитячих сумішах [51, 52]

DHA	
Minimum	Maximum
4,8 мг /100 кДж	12 мг /100 кДж
20 мг /100 ккал	50 мг /100 ккал

З лютого 2020 року в Європейському Союзі діють нові стандарти щодо дитячих сумішей. Вони передбачають обов'язкове додавання DHA у концентраціях, що у два-три рази перевищують зви-

чайні концентрації в грудному молоці (табл. 1) [50].

Чим важливі омега-3 жирні кислоти? DHA здатна продукувати інші похідні, які мають на-



зву «резольвіни» – вони беруть активну участь у розрішенні запалення. Це пояснює, чому омега-3 можуть допомогти зменшити ризик алергічних і інших запальних розладів [53]. Інші речовини, які мають назву «докозаноїди», синтезуються також з ДНА. До них належать «нейропротектини», які допомагають захистити мозок і нервові клітини від пошкодження [54]. ДНА використовується для продукції різних «ендоканабіноїдів» – потужних місцевих сигнальних молекул, які впливають на апетит, регулювання температури, настроїв, пізнання й поведінку, а також на сприйняття і чутливість до болю. Ендоканабіноїд, синтезований з ДНА, називають «синаптамідом», оскільки ця речовина сприяє утворенню синапсів, тобто зв'язків між клітинами мозку [53].

ДНА допомагає формувати мікроархітектуру мозку під час внутрішньоутробного розвитку [54], а також посилює ріст клітин мозку й зв'язок між ними [55]. ДНА особливо концентрується у синапсах (де нервові клітини з'єднуються між собою) та у фоторецепторах, де вона становить 30-50% сітківки ока [56]. Унікальні властивості омега-3 мають вирішальне значення для швидкої

електрохімічної сигналізації, необхідної для підтримки зору й багатьох аспектів пізнання, допомагаючи пояснити, чому ДНА становить понад 95% омега-3, що міститься у мозковій і нервовій тканинах [57].

Враховуючи усі позитивні ефекти омега-3, вона повинна міститися і в дитячих сумішах, оскільки суміш – це єдине джерело усіх нутрієнтів для дитини раннього віку на штучному вигодовуванні.

Першими і на даний час єдиними на ринку України ферментованими сумішами, що містять пребіотики scGOS / lcFOS (9:1, 0,8 г / 100 мл), постбіотик 3-GL і належну кількість омега-3 жирних кислот (ДНА 16,5-17,0 мг/100 мл суміші, що відповідає 25,0-25,8 мг/100 ккал), є нові рецептури сумішей Nutrilon Premium<sup>+</sup> для вигодовування здорових дітей раннього віку. Вони забезпечують повноцінний ріст і містять усі необхідні нутрієнти для повноцінного розвитку імунної системи, нервової системи, головного мозку, сітківки ока й покращення емоційного стану.

**Матеріал статті підготовлено за підтримки компанії Nutricia.**

### Література

1. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2020 Aug 12];12(7):1952. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1952> doi: 10.3390/nu12071952.
2. Thurow R. The First 1,000 Days: A Crucial Time for Mothers and Children-And the World. *Breastfeed Med.* 2016;11:416-8. doi: 10.1089/bfm.2016.0114.
3. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Krusevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
4. Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011 Mar 14;9:24. doi: 10.1186/1741-7015-9-24.
5. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4):367-82. doi: 10.3920/BM2010.0027.
6. Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, Mira A, Collado MC. Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Med Sci (Basel).* 2018;6(3):56. doi: 10.3390/medsci6030056.
7. Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, Vento M, Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes.* 2012;3(4):352-65. doi: 10.4161/gmic.21215.
8. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, Knol J, Blaut M, Khlebnikov A, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103(10):1539-44. doi: 10.1017/S0007114509993400.
9. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2016;146(12):2559-66. doi: 10.3945/jn.116.236919.
10. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(6):649-58. doi: 10.1097/MPG.0000000000000889.
11. Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, Baggs GE, Borschel MW. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients.* 2018;10(10):1346. doi: 10.3390/nu10101346.
12. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, Wernimont S, Egli D, Gosoni L, Steenhout P. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):624-31. doi: 10.1097/MPG.0000000000001520.
13. Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, Muñoz A, Agosti M, et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2019[ cited 2020 Jul 5];11(7):1530. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1530> doi: 10.3390/nu11071530.
14. Perrin V, Fenet B, Praly JP, Lecroix F, Ta CD. Identification and synthesis of a trisaccharide produced from lactose by transgalactosylation. *Carbohydr Res.* 2000;325(3):202-10. doi: 10.1016/S0008-6215(99)00309-2.
15. Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, et al. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *Br J Nutr.* 2010;104(9):1261-71. doi: 10.1017/S0007114510002072.
16. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ, et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe.* 2019;25(2):324-35. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.011.
17. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 20];12(1):266. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/266> doi: 10.3390/nu12010266.
18. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Carloni I, Carlucci A, Gabrielli O. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(430):89-94. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01307.x.
19. Seppo AE, Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti E, Yonemitsu C, Bode L, et al. Association of Maternal Probiotic



- Supplementation With Human Milk Oligosaccharide Composition. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):286-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4835.
20. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017;75(11):920-33. doi: 10.1093/nutrit/nux044.
21. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14(7):795-9. doi: 10.1023/a:1018529703106.
22. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
23. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
24. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66. doi: 10.1007/10\_2008\_097.
25. Collado MC, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Benef Microbes.* 2019;10(7):711-9. doi: 10.3920/BM2019.0015.
26. Salminen S, Szajewska H, Knol J, editors. *The Biotics Family in Early Life* [Internet]. John Wiley and Sons Ltd: Chichester; 2019 [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.essentialknowledgebriefings.com/downloads/the-biotics-family-in-early-life/>
27. Sanders ME. Defining Emerging 'Biotics' [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://isappscience.org/defining-emerging-biotics/>
28. Aguilar-Toala JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, Gonzalez-Cordova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol.* 2018;75:105-14. doi:10.1016/j.tifs.2018.03.009.
29. Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S, Simeoni U, Beley G, Savagner C, et al. Partly Fermented Infant Formulae With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 18];63(4):e43-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051523/> doi: 10.1097/MPG.0000000000001360.
30. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1150-8. doi: 10.1111/apa.13844.
31. Mischke M, Vincent A, Duchene B. Combination of Specific Preand Postbiotics in Infant Formula Induces Gut Barrier Maturation Closer to Mother's Milk and Supports Gut Functionality in Mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:N-O-011.
32. Sureda EA, Gidlund C, Weström B, Prykhodko O. Induction of precocious intestinal maturation in T-cell deficient athymic neonatal rats. *World J Gastroenterol.* 2017;23(42):7531-40. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7531.
33. Brunser O, Araya M, Espinoza J, Guesry PR, Secretin MC, Pacheco I. Effect of an acidified milk on diarrhoea and the carrier state in infants of low socio-economic stratum. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78(2):259-64. doi: 10.1111/j.1651-2227.1989.tb11066.x.
34. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-47. doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120.
35. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes.* 2013 Mar 1;4(1):101-7. doi: 10.3920/BM2012.0046.
36. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(2):175-83. doi: 10.1038/ejcn.2010.250.
37. Rodriguez-Herrera A, Ludwig T, Bouritius H, Mulder KA, Porcel R, Munoz A, et al. A Partly Fermented Infant Formula Combined with Scgos/Lcfos Resulted in a Lower Incidence of Investigator-Reported Infantile Colic in Healthy Term-Born Infants. In: 9th Excellence in Pediatrics (EIP) Conference [Internet]. 2017 Dec 7-9; Vienna. *Cogent Medicine.* 2017 [cited 2020 May 4];4(1):1408251. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2331205X.2017.1408251> doi: 10.1080/2331205X.2017.1408251.
38. Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, Muñoz A, Agosti M, et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2019;11(7):1530. doi: 10.3390/nu11071530.
39. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1150-8. doi: 10.1111/apa.13844.
40. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):614S-20S. doi: 10.1093/ajcn/85.2.614S.
41. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr.* 2014;2(5):443-63. doi: 10.1002/fsn3.121.
42. Richard C, Lewis ED, Field CJ. Evidence for the essentiality of arachidonic and docosahexaenoic acid in the postnatal maternal and infant diet for the development of the infant's immune system early in life. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(5):461-75. doi: 10.1139/apnm-2015-0660.
43. Koletzko B. Human Milk Lipids. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(2):28-40. doi: 10.1159/000452819.
44. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, et al. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(2):250-6. doi: 10.1038/ejcn.2015.162.
45. How to Prepare Powdered Infant Formula in Care Settings Formula Is Not Sterile [Internet]. 2007[cited 2020 Aug 1]. Available from: <https://docplayer.net/20847224-How-to-prepare-powdered-infant-formula-in-care-settings.html>
46. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1457-64. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1457.
47. Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014;12(7). Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2014.3760> doi: 10.2903/j.efsa.2014.3760.

48. Liao K, McCandliss BD, Carlson SE, Colombo J, Shaddy DJ, Kerling EH, et al. Event-related potential differences in children supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids during infancy. *Dev Sci.* 2017;20(5):10.1111/desc.12455. doi: 10.1111/desc.12455.
49. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(3):174-81. doi: 10.1017/s001216220000311.
50. Should infant and follow-on formula continue to contain arachidonic acid in the future? EFONI [Internet]. 2019 [cited 2020 May 27]. Available from: <https://www.efoni.org/news/should-infant-and-follow-on-formula-continue-to-contain-arachidonic-acid-in-the-future/>
51. Regulations commission delegated regulation (EU) 2016/127. Supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union [Internet]. 2015 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0127&from=EN>
52. Brown N. NEW Delegated Regulation for Infant and Follow-on Formula. What you need to know. BSNA [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 10];19(1):61-2. Available from: [https://bsna.co.uk/uploads/banners/Regulatory-changes\\_FOF.pdf](https://bsna.co.uk/uploads/banners/Regulatory-changes_FOF.pdf)
53. The importance of long chain polyunsaturates for infant health and development [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://eln.nutricia.co.uk/infants-feeding/the-important-of-long-chain-polyunsaturates-for-infant-health-and-development/>
54. Yavin E, Himovichi E, Eilam R. Delayed cell migration in the developing rat brain following maternal omega 3 alpha linolenic acid dietary deficiency. *Neuroscience.* 2009;162(4):1011-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.012.
55. Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2004;90(4):979-88. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x.
56. Litman BJ, Niu SL, Polozova A, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling pathways: visual transduction. *J Mol Neurosci.* 2001;16(2-3):237-42. doi: 10.1385/JMN:16:2-3:237.
57. Carver JD, Benford VJ, Han B, Cantor AB. The relationship between age and the fatty acid composition of cerebral cortex and erythrocytes in human subjects. *Brain Res Bull.* 2001;56(2):79-85. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00551-2.

**НОВЕЙШІЕ КОНЦЕПЦИИ ДЕТСКОГО  
ПИТАНИЯ: ПОСТБИОТИКИ И  
ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ  
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ**

*С.Л. Няньковский, Е.С. Няньковская,  
М.С. Яцула, М.И. Городиловская*

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

**Резюме.** Питание в раннем детстве существенно влияет на рост и развитие в целом, а также на здоровье, в т.ч. в старшем возрасте. Постбиотики – это соединения, продуцируемые микроорганизмами и выделяющиеся из пищевых или микробных компонентов, включая нежизнеспособные клетки, которые, при введении в достаточном количестве в организм, укрепляют здоровье хозяина. К постбиотикам относят соединения, полученные в результате бактериального метаболизма, такие как экзополисахариды, витамины, молочная кислота, бактериоцины, ферменты, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты и короткоцепочечные жирные кислоты; сложные молекулы, выделяемые из пищевых соединений (ферментативно образуются во время брожения пищи), такие как пептиды и галактоолигосахариды, например, 3- и 6-галактозил-лактоза; компоненты, выделяемые из лизированных клеток, включая ДНК, РНК, клеточные стенки и, возможно, другие цитоплазматические компоненты и белки поверхностного слоя. Недавно разработана новая технология ферментации, используемая при изготовлении детских смесей. В ней задействованы два типа микроорганизмов, продуцирующих молочную кислоту (*Bifidobacterium breve* C50 и *Streptococcus thermophilus* 065), что обеспечивает получение природных постбиотиков. Полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью играют важную роль в регуляции иммунной системы, образовании тромбов, нейромедиаторов, метаболизме холестерина, а также в структуре мембранных фосфолипидов в мозге и сетчатке глаза. С февраля 2020 года в Европейском Союзе действуют новые стандарты

**THE NEWEST INFANT  
NUTRITION CONCEPTS:  
POSTBIOTICS AND LONG-CHAIN  
POLYUNSATURATED FATTY ACIDS**

*S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska,  
M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska*

**Danylo Halytskyi Lviv  
National Medical University  
(Lviv, Ukraine)**

**Summary.** Early life nutrition significantly impacts on growth and development as well as on health including elder ages. Postbiotics are compounds produced by microorganisms and released from food components or microbial constituents, including non-viable cells that, when administered in adequate amounts, promote health and well-being. Postbiotics: compounds deriving from bacterial metabolism, such as exopolysaccharides, vitamins, lactic acid, bacteriocins, enzymes, surfactants, antioxidants, and SCFAs; complex molecules released from food compounds (enzymatically produced during food fermentation), such as peptides and GOS, e.g., 3'GL and 6'GL; components released from lysed cells including DNA, RNA, cell walls and, perhaps, other cytoplasmic components, and surface layer proteins. Recently, a new fermentation technology has been developed for infant nutrition manufacturing. It uses two types of food-grade lactic acid producing microorganisms (*Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* 065) that naturally delivering postbiotics. LCPUFAs have an important role in the immune system regulation, blood clots, neurotransmitters, cholesterol metabolism, and in the structure of membrane phospholipids in the brain and the retina. From February 2020, the new infant formulas standards have been in force in the European Union. They require the mandatory addition of docosahexaenoic acid at concentrations in two to three times higher than normal concentrations in human milk. New recipes of Nutrilon Premium<sup>+</sup> infant milk formulas are the first and only fermented formulas that contains scGOS / lcFOS prebiotics (9:1, 0.8g / 100 ml), 3'GL postbiotic and the appropriate amount of omega-3

детских смесей. Они предусматривают обязательное добавление докозагексаеновой кислоты в концентрациях, в два-три раза превышающих обычные концентрации в грудном молоке. Первыми и в настоящее время единственными на рынке Украины ферментированными смесями, содержащими пребиотики короткоцепочечные галакто- и длинноцепочечные фруктоолигосахариды (9:1, 0,8 г / 100 мл), постбиотик 3-галактозиллактозу и надлежащее количество омега-3 жирных кислот, являются новые рецептуры смесей Nutrilon Premium<sup>®</sup> для вскармливания детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** микробиота; постбиотики; дети раннего возраста; детская ферментированная смесь; омега-3.

fatty acids in Ukraine's market at the present time.

**Key words:** Microbiota; Postbiotics; Infants; Fermented Infant Formula; Omega-3.

**Контактна інформація:**

**Няньковський Сергій Леонідович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, (м. Львів, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79059, Україна.

**Контактний телефон:** +380677734744

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

**ORCID:** 0000-0002-0658-9253

**ResercherID:** G-3059-2019

**ScopusAuthorID:** 55884241000

**Контактная информация:**

**Няньковский Сергей Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №1 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (г. Львов, Украина)

**Контактный адрес:** ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79059, Украина

**Контактный телефон:** +380677734744

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

**ORCID:** 0000-0002-0658-9253

**Resercher ID:** G-3059-2019

**ScopusAuthorID:** 55884241000

**Contact Information:**

**Serhiy Nyankovskyy** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics №1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

**Contact address:** 69 Pekarska str., Lviv, 79059, Ukraine

**Contact phone:** +380677734744

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

**ORCID:** 0000-0002-0658-9253

**Resercher ID:** G-3059-2019

**ScopusAuthorID:** 55884241000

© С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська, М.С. Яцула,  
М.І. Городиловська, 2020

© S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula,  
M.I. Horodylovska, 2020

Надійшло до редакції 12.07.2020 р.  
Підписано до друку 20.08.2020 р.

УДК 615.874:615.456-053.31 «477»  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.13

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

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

## АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ЖИРОВИХ ЕМУЛЬСІЙ У ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ ХАРЧУВАННІ НОВОНАРОДЖЕНИХ В УКРАЇНІ

**Резюме.** Жирові емульсії вкрай важливі для новонародженої дитини, особливо це стосується важкохворих, передчасно народжених дітей з дуже малою та екстремально малою масою тіла (природжена або набута хвороба, яка спричиняє шлунково-кишкову недостатність), якщо рутинне ентеральне годування проблематичне, а часом і неможливе. Усі сучасні оновлені дані щодо якості, ефективності та доцільності використання ліпідних емульсій у парентеральному харчуванні за медичними показами, були опубліковані в 2019 році в Кокрейнівському обзорі «Systematic review of lipid emulsions for intravenous nutrition in term and late preterm infants». Відносно недавно жирові емульсії, отримані з декількох джерел, стали доступними для клінічного використання. SMOFLipid - одна з таких жирових емульсій; це суміш соєвої олії, середньоланцюгових тригліцеридів, оливкової олії та риб'ячого жиру в співвідношенні - 30: 30: 25: 15, яка має певні переваги. Завдяки вмісту середньо ланцюгових тригліцеридів - швидко метаболізується; соєвій олії - як джерело поліненасичених жирних кислот; оливковій олії - менше імунних ефектів та риб'ячому жиру - посилюється протизапальний ефект. Крім того, відзначено зменшення частоти реалізації бронхолегеневої дисплазії та інфекції в передчасно народжених дітей.

На сьогодні в Україні для покриття потреб у енергії, калоріях та незамінних жирних кислотах у доношених і недоношених дітей, коли пероральне або ентеральне харчування неможливе, недостатнє або протипоказане, у складі загального ПХ активно використовується ліпідна емульсія SMOFLipid.

Загальна динаміка призначень ліпідних емульсій в Україні має регресивний характер за рахунок окремих регіонів, де практика проведення парентерального харчування новонародженим відрізняється від інших областей спорадичністю та меншою пріоритетністю за об'єктивними та суб'єктивними обставинами. Одним із ключових шляхів вирішення проблеми підвищення якості надання медичної допомоги новонародженим у неонатальних стаціонарах має бути впровадження системи навчання (семінарів, практичних тренінгів тощо) лікарів-неонатологів сучасним принципам проведення та міжнародним клінічним рекомендаціям парентерального харчування новонароджених на усіх рівнях у всіх регіонах України.

**Ключові слова:** новонароджені; парентеральне харчування; ліпідні емульсії; практика призначень; SMOFLipid.

Внутрішньовенні жирові емульсії (ЖЕ) є джерелом незамінних жирних кислот (НЖК) та енергоємних небілкових калорій. Ліпіди в організмі виконують кілька біологічно важливих фізіологічних функцій. Жирні кислоти утворюють головну складову клітинних біомембран і сприяють цілісності мембран, регулюють проникність і є попередниками ключових модуляторів, що беруть участь у клітинних шляхах імунної системи [1].

Крім того, ліпіди служать субстратом для біосинтезу *de novo* холестерину та ендогенних стероїдів, а також попередниками модуляторів запалення та функції тромбоцитів (лейкотрієни, тромбокساني) [1]. Ліпіди складаються з тригліцеридів (ТГ), стеринів та фосфоліпідів. ТГ складають молекули гліцерину, до яких етерифіковані три жирні кислоти (ЖК).

Внутрішньовенні ЖЕ - це суспензії олії у водному середовищі, є нестабільними системами, які з часом піддаються фізичним змінам [2]. Безпечна та життєздатна ліпідна емульсія була розроблена для рутинного введення лише на початку 1960-х [2]. Ліпідна емульсія соєвої олії (СО) є основою парентерального харчування ліпідних препаратів з моменту її прийняття в Європі із схваленням в 1961 р., а згодом і в США через десять років.

ЖК є важливим компонентом ВЖЕ. Вони від-

різняються проміж собою за довжиною вуглецевого ланцюга, ступенем насиченості та розташуванням першого подвійного зв'язку. Класично визначають: коротколанцюгові ЖК (КЖК), які мають 2-4 вуглеці, середньоланцюгові ЖК (СЖК) - 6-12 вуглецевих вуглеводнів і довголанцюгові ЖК (ДЖК), у складі яких більше або дорівнюють 14 вуглеців. Насичені ЖК не мають подвійних зв'язків, мононенасичені ЖК (МНЖК) складаються із одного подвійного зв'язку, а поліненасичені ЖК (ПНЖК) мають два або більше подвійних зв'язків. Місце розташування першого подвійного зв'язку, відлічуючи від метильного кінця молекули, називається  $\omega$ -вуглецем. Наприклад, жирна кислота, яка має перший подвійний зв'язок у дев'ятому атомі вуглецю, називається  $\omega$ -9 ЖК. На відміну від цього, якщо в ЖК - перший подвійний зв'язок, який відбувається в шостому атомі вуглецю, то вона називається  $\omega$ -6 ЖК, а ЖК називається  $\omega$ -3, якщо подвійний зв'язок відбувається в третьому атомі вуглецю [2,3]. Таким чином, насичені жири розподіляються на коротколанцюгові, середньоланцюгові та довголанцюгові, тоді як моно- та поліненасичені жири відносяться до жирів з довгим ланцюгом [4].

Жири, що вводяться внутрішньовенно, не потрапляють у просвіт кишечника і не піддаються



гідролізу підшлунковою ліпазою, емульгуванню жовцю або формуванню в хіломікрони, як харчові жири. Отже, внутрішньовенні ліпіди слід доставляти в організм таким чином, щоб забезпечити їх перенесення в гідрофільне фізіологічне середовище. ВЖК готують структурно подібними до хіломікронів з використанням фосфоліпідних емульгаторів, що покривають ядро ТГ. На додаток до фосфоліпідного емульгатора, олеат натрію додають як стабілізуючий засіб, а гліцерин - як осмотичний засіб [1].

Ядро ліпідної емульсії ТГ разом з фосфоліпідним емульгатором служить головним джерелом небілкових калорій та постачальником НЖК при парентеральному харчуванні (ПХ) пацієнтів. ТГ постачаються з таких джерел, як соєва олія (СО), оливкова олія (ОО), сафлорова олія, кокосова олія та риб'ячий жир (РЖ). Кожне джерело ТГ відрізняється щодо вмісту ЖК, потенціалу НЖК та вмісту фітостерину та альфа-токоферолу [5,6].

Фітостероли - це стерини рослинного походження, які структурно нагадують холестерин, але не метаболізуються організмом людини. При внутрішньовенному введенні на тваринних моделях фітостерини можуть інгібувати відтік жовчі, призводити до холестази печінки [5,6]. Альфа-токоферол служить антиоксидантом для знешкодження вільних радикалів з перекислених ліпідів для запобігання розповсюдженню окисного пошкодження ліпідів [1]. Саме ЖЕ на основі соєвої олії мають високий вміст поліненасичених жирних кислот та фітостеринів, що може сприяти негативним ефектам, включаючи захворювання печінки, пов'язане з парентеральним харчуванням [5,6].

ЖЕ вкрай важливі для новонародженої дитини, особливо це стосується важкохворих, передчасно народжених дітей з дуже малою та екстремально малою масою тіла (особливо у тих, у кого природжена або набута хвороба, яка спричиняє шлунково-кишкову недостатність), якщо рутинне ентеральне годування проблематичне, а часом і неможливе. Емульсії ліпідів є життєво важливим компонентом парентерального харчування у важкохворих немовлят ще з моменту їх введення в 1960-х роках [7,8].

Ліпіди є привабливим джерелом енергії завдяки високій щільності та забезпеченню необхідними жирними кислотами (ЖК), необхідними для розвитку центральної нервової системи. Вони задовольняють потреби у жирі й енергії для росту дитини, забезпечують надходження в організм  $\omega$ -6 та  $\omega$ -3 незамінних ЖК, необхідних для природнього розвитку мозку і сітківки [7-9].

Лінолева кислота ( $\omega$ -6 жирна кислота) та альфа-ліноленова кислота ( $\omega$ -3 жирна кислота) - попередники ейкозаноїдів, які діють у численних фізіологічних механізмах, таких як функція тромбоцитів, імунна відповідь, запалення та ранній зоровий та нервовий розвиток [7].

Чисті ліпідні емульсії на основі соєвої олії (СО-ЖЕ; наприклад, Intralipid, Ivelip, Liposyn III) є стандартними ЖЕ, що використовуються в відділеннях інтенсивної терапії новонароджених у всьому світі протягом останніх кількох десятиліть. Однак є дані, які свідчать про те, що СО-ЖЕ

можуть мати шкідливий вплив через надмірний вміст поліненасичених жирних кислот та вмісту лінолевої кислоти. Нові ЖЕ мають на меті зменшити надмірний вміст жирних кислот  $\omega$ -6, використовуючи ліпіди з інших джерел, крім соєвої олії [7-8].

ЖЕ на основі середньоланцюгових тригліцеридів (СТГ) (кокосового масла) зменшують вміст  $\omega$ -6, додаючи СТГ до ЖЕ, наприклад, Lipovenoes МТГ і 20% Lipofundin СТГ / тригліцериди довгих ланцюгів (ДТГ) - це 1: 1 суміш СТГ та ДТГ. Структуровані ЖЕ (наприклад, Structolipid) є модифікацією ЖЕ на основі СТГ-ДТГ і утворюються шляхом повторної естерифікації жирних кислот із середнім та довгим ланцюгом [7-8].

ЖЕ на основі оливкової олії, які багаті мононенасиченою жирною кислотою, олеїновою кислотою (18: 1;  $\omega$ -9), доступні з 1990-х років. Наприклад, ClinOleic - це ЖЕ на основі оливкової олії із співвідношенням 4: 1 оливкової до соєвої олії та однією третиною вмісту ПНЖК порівняно з СО-ЖЕ (наприклад, Intralipid). Також були розроблені ЖЕ, що містять риб'ячий жир (наприклад, Omegaven), які багаті  $\omega$ -3 жирними кислотами і мають низьке співвідношення  $\omega$ -6 до  $\omega$ -3 [7-11].

Зовсім недавно ЖЕ, отримані з декількох джерел, стали доступними для клінічного використання. SMOFLipid - одна з таких ЖЕ. Це суміш соєвої олії, СТГ, оливкової олії та риб'ячого жиру в співвідношенні - 30: 30: 25: 15. Lipidem, також відомий у деяких країнах як Lipoplus, являє собою суміш 50% СТГ, 40% соєвої олії та 10% риб'ячого жиру [7-10]. Доведено, що багатоконпонентні ЖЕ (ліпідні емульсії на основі соєвої олії СТГ та ліпідні емульсії СТГ-оливково-рибною соєвої олії (SMOFLipid)) мають певні переваги: завдяки вмісту СТГ швидко метаболізуються; соєвій олії - джерело ПНЖК, оливковій олії - менше імунних ефектів та риб'ячому жиру посилюється протизапальний ефект [7-8, 12, 13]. В одному дослідженні рівні IL-6 та IL-8 були статистично достовірно нижчими при використанні ЖЕ SMOFLipid у порівнянні з СО-ЖЕ у багатоцентровому аналізі з урахуванням частоти реалізації бронхолегеневої дисплазії та інфекції в передчасно народжених дітей (Skouroliakou 2016) [7-8, 14, 15].

Дотепер ще існує занепокоєння тим, що складові ліпіди у грудному молоці суттєво відрізняються в порівнянні з профілем ліпідних компонентів (включаючи арахідонову кислоту, докозагексенову кислоту та ейкозапентаєнову кислоту) у доступних ЖЕ для недоношених та недоношених дітей. Саме склад ЖЕ SMOFLipid на сьогодні найбільш наближено до ліпідного профілю жіночого молока [7-10].

Таким чином, різний ліпідний склад ЖЕ зумовлює й різні клінічні ефекти їх застосування. Доступні на сьогодні препарати ЖЕ відрізняються між собою джерелом ліпідів, профілем жирних кислот, рівнем антиоксидантів та наявністю додаткових компонентів. ЖК, які входять до складу ЖЕ для парентерального застосування, є попередниками різних медіаторів запальної та імунної реакції. Тому різні ЖЕ, представлені зараз на міжнародному ринку, мають різний вплив на вираженість імунної та запальної відповіді організму, а

також на інтенсивність перекисного окислення ліпідів, що, у свою чергу, по-різному впливає на перебіг захворювання та клінічний прогноз у пацієнтів в ургентних станах [10, 11].

Як вже було відзначено, ЖЕ на основі соєвої олії мають високий вміст поліненасичених жирних кислот та фітостеринів. Так, СО-ЖЕ містять надмірну кількість ПНЖК (до 60%) та лінолевої кислоти (50%), що перевищує добову потребу лінолевої кислоти передчасно народженої дитини в 0,25 г / кг / день, що додає окисного стресу та може сприяти негативним ефектам, включаючи захворювання печінки на тлі пролонгованого парентерального харчування [5,6]. Тільки одне рандомізоване дослідження не виявило зв'язку між фітостеролами та дисфункцією печінки. Гістологічнохолестатичні зміни в печінці можна виявити вже через два тижні після початку ПХ, а свідчення фіброзних змін можна спостерігати протягом шести тижнів. До інших факторів ризику, що сприяють, належать відсутність ентерального годування, низька вага при народженні та передчасні пологи. Крім того, висока кількість лінолевої кислоти та альфа-ліноленової кислоти в СО-ЖЕ може призвести до інгібування субстрату  $\Delta$ 6-десатурази, що призводить до зниження утворення арахідонової кислоти та докозагексаєнової кислоти, які мають вирішальне значення для зорового зору та когнітивного розвитку недоношених дітей. СО-ЖЕ також призводять до збільшення прозапальних простагландинів та лейкотрієнів, що може збільшити ризик сепсису та може негативно вплинути на фагоцитарні та лімфоцитарні функції [7-10].

Емульсії на основі СТГ (кокосової олії) та ДТГ (соєвої олії) можуть мати переваги завдяки зменшенню вмісту  $\omega$ -6 та швидкому метаболізму СТГ. Дані свідчать про добру переносимість у недоношених дітей з підвищеним рівнем ейкозапентаєнової кислоти. Однак дослідження *in vitro* викликали занепокоєння щодо того, що СТГ можуть спричинити активацію лейкоцитів з погіршенням імунної функції [7-10].

Емульсії на основі олії борщівника та соєвої олії (БСО-ЖЕ) частково замінюють вміст сої олією борщівника, яке є найвищим джерелом гамма-ліноленової кислоти (18: 3;  $\omega$ -6). Фермент  $\Delta$ 6-десатураза має важливе значення для перетворення лінолевої кислоти в гамма-ліноленову кислоту і вважається обмежувальним кроком у метаболізмі лінолевої кислоти в арахідонову кислоту. ЖЕ на основі огірочника були розроблені, щоб потенційно обійти цей ферментативний етап. PFE 4501 (Pharmacia, Швеція) - це комбінація олії борщівника (15%) та соєвої олії (85%) із збільшеною кількістю карнітину для запобігання дефіциту карнітину у недоношених дітей [7-8].

Ліпідні емульсії на основі оливкової та соєвої олії (ОСО-ЖЕ) викликали інтерес завдяки імунонейтральній природі олеїнової кислоти, зниженого вмісту ПНЖК, вищому вмісту альфа-токоферолу та зменшенню перекисності ліпопротеїдів низької щільності із загальним зниженням окисного стресу. Імунонейтральність досягається зокрема і одночасною наявністю  $\omega$ -6 та  $\omega$ -3 у збільшеному співвідношенні НЖК у складі бага-

токомпонентних ліпідних емульсій [9]. Як повідомляється, ОСО-ЖЕ (ClinOleic) має жирнокислотний склад, подібний до складу грудного молока, і призводить до підвищення рівня альфа-токоферолу у недоношених дітей у порівнянні з СО-ЖЕ (Intralipid) [7-8, 14].

Дослідження повідомляли про зменшення імунологічних порушень, з меншим пригніченням активації Т-клітин, меншим впливом на продукцію інтерлейкіну (IL) -2 та зменшенням реакцій нейтрофілів на ОСО-ЖЕ порівняно з СО-ЖЕ. Олекантол, другорядний компонент оливкової олії, інгібує шлях циклооксигенази, але не 5-ліпоксигеназний шлях, виявляючи протизапальну активність, подібну до ібупрофену. Використання ОСО-ЖЕ може зменшити частоту гіперглікемії у порівнянні з СО-ЖЕ (Intralipid). Рандомізовані контрольовані дослідження критично хворих новонароджених показали, що ОСО-ЖЕ переносяться настільки ж добре, як і звичайний СО-ЖЕ [7-8].

Крім того, одне рандомізоване дослідження довело, що у немовлят віком до 34 тижнів вагітності та старше, які перенесли операцію з приводу серйозних шлунково-кишкових аномалій, не виявило різниці в частоті холестази з ЖЕ- SMOFlipid порівняно з СТГ / ДТГ на основі ЖЕ (Pereira-da-Silva 2017) [15, 16].

Усі сучасні оновлені дані щодо якості, ефективності та доцільності використання ліпідних емульсій у парентеральному харчуванні доношених і недоношених новонароджених за медичними показами, коли пероральне або ентеральне харчування неможливе, недостатнє або протипоказане, було опубліковано в 2019 році в Кокрейнівському огляді «Systematic review of lipid emulsions for intravenous nutrition in term and late preterm infants». Автори використовували стандартну стратегію пошуку Cochrane Neonatal для пошуку Центрального реєстру контрольованих випробувань Cochrane (CENTRAL 2018, випуск 5), MEDLINE (1946 - 18 червня 2018), Embase (1974 - 18 червня 2018), CINAHL (1982 - 18 червня 2018), MIDRIS (1971 - 31 травня 2018), матеріали конференцій, реєстри судових процесів (ClinicalTrials.gov та Реєстр випробувань BOO3), а також списки посилань на отримані статті для рандомізованих контрольованих досліджень та квазірандомізованих досліджень, здійснили пошук у медичній літературі та визначили п'ятнадцять прийнятних досліджень (включаючи 979 немовлят). В підсумку було зроблено узагальнені висновки:

1) Усі емульсії ліпідів у цьому огляді виявились безпечними та добре переношились у недоношених дітей.

2) На підставі поточного огляду, недостатньо даних рандомізованих досліджень, щоб з певністю визначити потенційну користь будь-якої ліпідної емульсії, включаючи ЖЕ, що містить рибаційний жир, над іншим ЖЕ, для профілактики або реалізації захворювань печінки / холестази.

3) Не проводилось досліджень на новонароджених без хірургічних станів або холестази.

4) Цей огляд не виявив суттєвих відмінностей у клінічно важливих результатах смерті, росту, захворювання легенів (bronхо-легенева дисплазія), сепсису або важких захворювань очей (ретинопа-

тія недоношених дітей  $\geq 3$  стадії) із застосуванням нових альтернативних ЖЕ в порівнянні зі звичайними ліпідними емульсіями на основі чистої соєвої олії.

5) Потрібні подальші клінічні дослідження для встановлення ролі риб'ячого жиру або ліпідів з інших джерел у складі ліпідних емульсій для запобігання захворювань печінки / холестази та інших клінічних результатів у доношених та недоношених дітей на ПХ.

6) Для оцінки ефективності новіших ліпідних емульсій необхідні більші рандомізовані дослідження, що зосереджуються на важливих клінічних результатах, націлюються на конкретні підгрупи "групи ризику" (наприклад, надзвичайна недоношеність, довгострокова ПН тощо) та вивчають вплив різних пропорцій ліпідних компонентів [7,8].

Зроблені висновки не виключають необхідність і доцільність раннього уведення ліпідних емульсій до ПХ новонароджених за медичними показаннями. Потреба плода у жирах збільшується протягом третього триместру від приблизно 1,0 г/кг/добу до трохи більше 2,0 г/кг/добу. Без додаткового уведення незамінних ЖК у новона-

роджених з надзвичайно малою масою протягом двох днів після народження формується відповідний дефіцит [17,18].

Дотація ЖЕ відразу після народження та протягом першого тижня життя в кількості 3,5 г/кг/добу добре переноситься дитиною, зменшує ліпогенез і енергетичний дефіцит, споживання кисню і продукцію вуглекислого газу, поліпшує утримання азоту, підвищує забезпечення енергією й асоціюється з більшою масою тіла на момент виписки зі стаціонару. Енергетична цінність 20 % розчину ЖЕ становить 2 ккал/мл, що більше ніж у п'ять разів перевищує аналогічний показник 10 % розчину глюкози або розчину амінокислот. ЖЕ рекомендується вводити, не перевищуючи дозу 3 г/кг/добу [17,18].

На сьогодні в Україні зареєстрована одна ліпідна емульсія, призначена для парентерального харчування новонароджених з нутритивною недостатністю, – SMOFlipid 20% (ФрезеніусКабі Австрія ГмбХ, Австрія). Вона використовується у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених України останні 5 років.

Склад зареєстрованої в Україні ліпідної емульсії SMOFlipid20% за загальними та ліпідними компонентами представлено у таблиці 1 і 2.

Таблиця 1

Склад ліпідної емульсії SMOFlipid20% для парентерального харчування новонароджених (на 1000 мл розчину)

Діючі речовини	SMOFlipid20%
Олія соєва рафінована, г	60
Тригліцериди середнього ланцюга, г	60
Олія оливкова рафінована, г	50
Риб'ячий жир очищений, г	30
Енергетична цінність, МДж/л (ккал/л)	8,4 (2000)
Теоретична осмолярність, мОсм/кг H <sub>2</sub> O	380
pH	7,5-9,0

Таблиця 2

Ліпідний склад SMOFlipid20% для парентерального харчування новонароджених, %

Жирова емульсія	Джерело жирів для жирової емульсії	нЖК	мнЖК	пнЖК	$\omega$ -3	$\omega$ -6	$\omega$ -9
SMOFlipid 20%	Соєві боби (30%)	35,5	32,5	27,0	7,0	20,0	31,0
	Кокосовий горіх (30%)						
	Оливкова олія (25%)						
	Риба (15%)						

Доцільність використання ліпідних емульсій при ПХ новонароджених було обумовлено високими показниками передчасних пологів, захворюваності та смертності новонароджених на тлі зниження народжуваності в Україні, необхідністю надання сучасної неонатальної допомоги дітям відразу після народження та протягом перших тижнів життя.

Так, за даними державної статистики, у 2019 році в Україні народилося живими 294148 немовлят, що на 105,2 тис. менше, ніж у 2015 році, а за перші 6 місяців 2020 року цей показник менший (137317 дітей) в порівнянні із 2019 роком - 142802

новонароджених. Передчасно народжених дітей у 2019 році було 17055 дітей, що становить 5,8% із загальної кількості народжених живими (для порівняння в 2018 році народилось недоношеними 5,2% із загальної кількості народжених живими) [19].

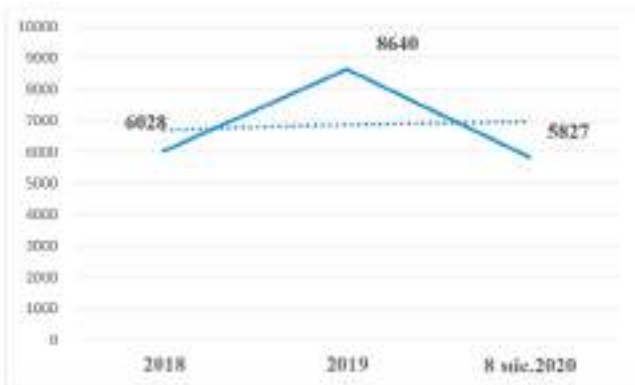
За період 2015-2019 рр. у структурному розподілі немовлят, народжених живими, сталися зміни. Збільшилась питома вага дітей, народжених з дуже малою масою тіла при народженні (менше 1500 г) - з 0,66% у 2015 році до 0,83% у 2019 році; з малою масою тіла (1500-2499г) - з 4,82% до 4,97% відповідно. Зменшилась питома вага не-



мовлят з нормальною (2500 г і більше) масою тіла при народженні - з 94,52% у 2015 році до 94,20% у 2019 році[18].

Враховуючи статистичні дані, необхідність призначення парентерального харчування в цілому та ліпідних емульсій зокрема новонародженим, коли пероральне або ентеральне харчування неможливе, недостатнє або протипоказане, в Україні доведена. Тому, з метою оцінки якості проведення ПХ в Україні було проаналізовано відповідність даних по потребам ЖЕ і фактичні результати призначень лікарями-неонатологами та дитячими анестезіологами ліпідної емульсії SMOFlipid 20% новонародженим у неонатологічних відділеннях інтенсивної терапії за 2018, 2019 роки та 8 місяців 2020 року.

Динаміка призначень ліпідної емульсії SMOFlipid 20% (флаконів) для парентерального харчування новонароджених в Україні за 2018 - 8 міс.2020 роки представлено на рис. 1.



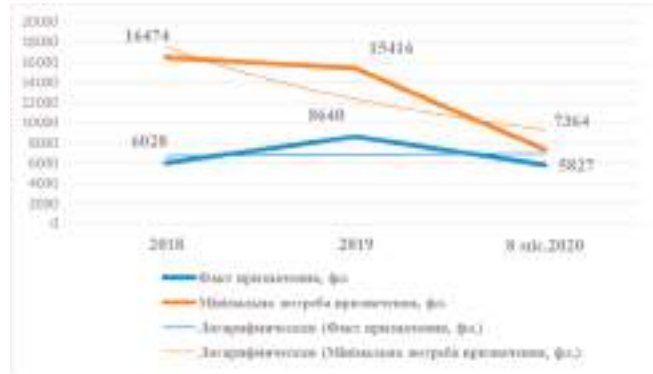
**Рис. 1. Динаміка призначень ліпідної емульсії SMOFlipid (у флаконах) для парентерального харчування новонароджених в Україні за 2018 - 8 міс.2020 рр.**

За даними, представленими на рис. 1, протягом періоду 2018 - 8 міс. 2020 років спостерігається тенденція до потенційного підвищення частоти призначень ЛЕ (SMOFlipid20%) у складі ПХ новонародженим, з урахуванням зростання частоти передчасних пологів і збільшення питомої ваги народження дітей з масою тіла <1499 г на тлі системного зниження народжуваності в Україні в цілому, можна зробити висновок про підвищення якості надання медичної допомоги новонародженим і професійної обізнаності наших лікарів-неонатологів.

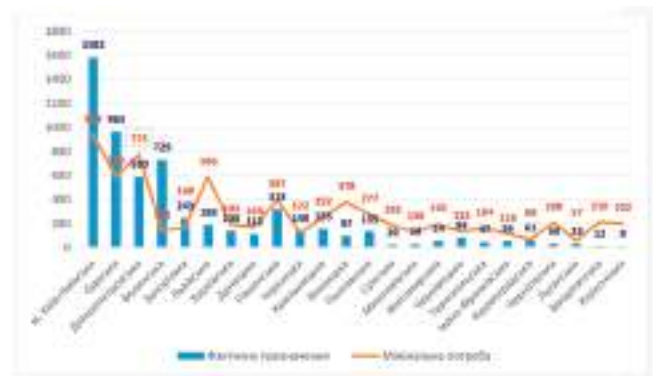
Але, якщо порівняти дані потреби та фактичного призначення ліпідної емульсії SMOFlipid20% у флаконах дітям з масою тіла при народженні < 1499 г, коли пероральне або ентеральне харчування неможливе, недостатнє або протипоказане, у складі парентерального харчування, то показники розрізняються практично у двічі. Графіки та показники невідповідності потреби до фактичного призначення ЛЕ новонародженим при ПХ представлено на рис. 2.

При оцінці показників фактичного призначення та мінімальної потреби у ЛЕ SMOFlipid (у флаконах) для парентерального харчування новонароджених по регіонах України (на прикладі статистичних даних за 8 міс.2020 рік), звертає увагу

мозаїчність неонатальної практики. Дані представлені на рис. 3.



**Рис. 2. Динаміка потреби та фактичного призначення ліпідної емульсії SMOFlipid (у флаконах) для парентерального харчування новонароджених в Україні за 2018 - 8 міс.2020 рр.**





мовлять із раніше існуючими захворюваннями печінки або хірургічними станами. Потрібні подальші дослідження для встановлення ролі риб'ячого жиру-ЖЕ для наслідків захворювання печінки у недоношених дітей та ідеального складу ЖЕ для недоношених дітей.

На сьогодні в Україні для покриття потреб у енергії, калоріях та незамінних насичених і поліненасичених жирних кислот у доношених і недоношених дітей, коли пероральне або ентеральне харчування неможливе, недостатнє або протипоказане, у складі загального ПХ активно використовується ліпідна емульсія SMOFLipid (ФрезеніусКабі Австрія ГмбХ, Австрія) із суміші соєвої олії, середньо ланцюгових тригліцеридів, оливкової олії та риб'ячого жиру в співвідношенні - 30: 30: 25: 15.

Загальна динаміка призначень ЛЕ в Україні має регресивний характер за рахунок окремих регіонів, де практика проведення ПХ новонародженим відрізняється від інших областей спорадичністю та меншою пріоритетністю за об'єктивними та

суб'єктивними обставинами. Необхідно додатково проаналізувати чинники, що є перешкодою в призначенні ліпідних емульсій в Україні. Оскільки, багаторічні клінічні дослідження доводять доцільність та необхідність застосування ліпідних емульсій у складі парентерального харчування новонароджених для запобігання формування постнатальної затримки фізичного, когнітивного розвитку, а також формування захворювань легень, органів зору, слуху, імунної системи та ін., ми повинні проводити парентеральне харчування новонародженим згідно міжнародних стандартів і клінічних настанов.

Одним із ключових шляхів вирішення проблеми підвищення якості медичної допомоги новонародженим у неонатальних стаціонарах має бути впровадження системи навчання (семінарів, практичних тренінгів тощо) лікарів-неонатологів сучасним принципам проведення та міжнародним клінічним рекомендаціям ПХ новонароджених на усіх рівнях по всіх регіонах України.

### Література

1. Carpentier Y.A., Dupont I.E. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J. Surg.* 2000; 24: 1493–1497. doi: 10.1007/s002680010267. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Anez-Bustillos L., Dao D.T. Intravenous Fat Emulsion Formulations for the Adult and Pediatric Patient: Understanding the Differences. *Nutr. Clin. Pract.* 2016;31:596–609. doi: 10.1177/0884533616662996. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Fell G.L., Nandivada P. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. *Adv. Nutr.* 2015; 6: 600–610. doi: 10.3945/an.115.009084. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Waitzberg D.L., Torrinas R.S. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2006; 30: 351–367. doi: 10.1177/0148607106030004351. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Driscoll D.F. Lipid injectable emulsions. *Nutr. Clin. Pract.* 2006; 21: 381–386. doi: 10.1177/0115426506021004381. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. El Kasmi K.C., Anderson A.L. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci. Transl. Med.* 2013;5:206ra137. doi: 10.1126/scitranslmed.3006898. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37:2324-36.
8. Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline, 2020/ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154>
9. Salama GSA, Kaabneh MAF, Almasaeed MN, Alquran MIA. Intravenous IV lipids for preterm infants: a review. *Clin Med Insights Pediatr* 2015;9:25-36.
10. Uthaya S, Liu X, Babalis D, et al. Nutritional evaluation and optimisation in neonates: a randomized, double-blind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1443-52.
11. Kapoor V, Malviya M.N., Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD013163. DOI:10.1002/14651858.CD013163.pub2.
12. Torgalkar, R., Dave, S., Shah, J. et al. Multi-component lipid emulsion vs soy-based lipid emulsion for very low birth weight preterm neonates: A pre-post comparative study. *J Perinatol* 39, 1118–1124 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0425-7>
13. Christoph Binder, Vito Giordano, Margarita Thanhaeuser, Alexandra Kreissl et al. Mixed Lipid Emulsion Containing Fish Oil and Its Effect on Electrophysiological Brain Maturation in Infants of Extremely Low Birth Weight: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial / *J Pediatr* 2019;211:46-53
14. Hester Vlaardingerbroek, Marijn J. Vermeulen, Virgilio P. Carnielli, Fre´de´ric M. Vaz et al. Growth and Fatty Acid Profiles of VLBW Infants Receiving a Multicomponent Lipid Emulsion From Birth/ *JPGN* 2014;58: 417–427.
15. Hester Vlaardingerbroek, Margriet AB Veldhorst, Sandra Spronk, Chris HP van den Akker, and Johannes B van Goudoever Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants—early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis/*Am J Clin Nutr* 2012;96:255–68.
16. Maissa Rayyan, Hugo Devlieger, Frank Jochum, Karel Allegaert Short-Term Use of Parenteral Nutrition With a Lipid Emulsion Containing a Mixture of Soybean Oil, Olive Oil, Medium-Chain Triglycerides, and Fish Oil: A Randomized Double-Blind Study in Preterm Infants/*Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* Volume 36 Supplement 1 January 2012 81S-94S © 2012 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 10.1177/0148607111424411 <http://jpen.sagepub.com> hosted at <http://online.sagepub.com>

**АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЖИРОВЫХ ЭМУЛЬСИЙ  
В ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ПИТАНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ  
В УКРАИНЕ**

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

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

**Резюме.** Жировые эмульсии крайне важны для новорожденного ребенка, особенно это касается тяжелобольных, недоношенных детей с очень малой и экстремально низкой массой тела (врожденная или приобретенная патология, которая вызывает желудочно-кишечную недостаточность), если рутинное энтеральное кормление проблематично, а порой и невозможно. Все современные обновленные данные о качестве, эффективности и целесообразности использования липидных эмульсий в парентеральном питании по медицинским показаниям, были опубликованы в 2019 году в Кокрейновском обзоре «Systematic review of lipid emulsions for intravenous nutrition in term and late preterm infants». Относительно недавно жировые эмульсии, полученные из нескольких источников, стали доступными для клинического использования. SMOFLipid - одна из таких жировых эмульсий; это смесь соевого масла, среднепечочных триглицеридов, оливкового масла и рыбьего жира в соотношении - 30:30:25:15, которая имеет определенные преимущества. Благодаря содержанию среднепечочных триглицеридов - быстро метаболизируется; соевое масло - источник полиненасыщенных жирных кислот; оливковому маслу - меньше иммунных эффектов и рыбьему жиру - усиливается противовоспалительный эффект, а также отмечено уменьшение частоты реализации бронхолегочной дисплазии и инфекции у недоношенных детей.

На сегодня в Украине для покрытия потребностей в энергии, калориях и незаменимых жирных кислот у доношенных и недоношенных детей, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано, в составе общего парентерального питания активно используется липидная эмульсия SMOFLipid.

Общая динамика назначений липидных эмульсий в Украине имеет регрессивный характер за счет отдельных регионов, где практика проведения парентерального питания новорожденным отличается от других областей спорадичностью и меньшей приоритетностью по объективным и субъективным обстоятельствам. Одним из ключевых путей решения проблемы повышения качества оказания медицинской помощи новорожденным в неонатальных стационарах должно быть внедрение системы обучения (семинаров, практических тренингов и т.д.) врачей-неонатологов современным принципам проведения и международным клиническим рекомендациям парентерального питания новорожденных на всех уровнях по всем регионам Украины.

**Ключевые слова:** новорожденные; парентеральное питание; липидные эмульсии; практика назначений; SMOFLipid.

**ANALYSIS OF THE USE OF FAT EMULSIONS  
IN NEONATAL PARENTERAL NUTRITION IN  
UKRAINE**

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

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology named after academician  
O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine"  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** Fat emulsions are extremely important for newborns, especially for seriously ill, premature babies with very low and extremely low body weight (congenital or acquired pathology that causes gastrointestinal failure), if routine enteral feeding is problematic and sometimes impossible. All current updated data on the quality, efficacy and feasibility of using lipid emulsions in parenteral nutrition for medical reasons were published in the 2019 Cochrane Review "Systematic review of lipid emulsions for intravenous nutrition in term and late preterm infants". More recently, fatty emulsions obtained from several sources have become available for clinical use. SMOFLipid is one of such fat emulsion. It's a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil and fish oil in a 30:30:25:15 ratio that has certain benefits. Due to the content of medium-chain triglycerides, it's rapidly metabolized; soybean oil - a source of polyunsaturated fatty acids; olive oil - less immune effects; and fish oil - the anti-inflammatory effect is enhanced, and a decrease in the frequency of bronchopulmonary dysplasia and infection in premature infants is noted.

Today in Ukraine, to cover the needs for energy, calories, and essential fatty acids in term and premature babies, when oral or enteral nutrition is not possible, insufficient or contraindicated, lipid emulsion SMOFLipid is actively used as part of total parenteral nutrition.

The general dynamics of prescribing lipid emulsions in Ukraine are regressive due to certain regions, where the practice of parenteral nutrition for newborns differs from other areas in sporadicity and less priority due to objective and subjective circumstances. One of the key ways to solve the problem of improving the quality of medical care for newborns in neonatal hospitals should be the introduction of a training system (seminars, practical training, etc.) for neonatologists in modern principles of conducting and international clinical guidelines for parenteral nutrition of newborns at all levels in all regions. Ukraine.

**Keywords:** Newborns; Parenteral Nutrition; Lipid Emulsions; Prescribing Practice; SMOFLipid.

**Контактна інформація:**

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

**Контактна адреса:** вулиця Платона Майбороди, 8, Київ, 02000, Україна  
**Контактний телефон:** +380674038120  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Воробйова Ольга Володимирівна** - д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", відділення неонатології, (м. Київ, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Платона Майбороди, 8, м.Київ, 04050, Україна.  
**Контактний телефон:** +380676243760  
**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>  
**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К.Знаменська, О.В. Воробйова, Л.І. Нікуліна 2020

**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)

**Контактный адрес:** ул. Платона Майбороды, 8, Киев, 02000, Украина  
кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.  
**Контактный телефон:** +380674038120  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Воробьева Ольга Владимировна** - д.мед.н., ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины", отделение неонатологии (г.Киев, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Платона Майбороды, 8, Киев, 04050, Украина.  
**Контактный телефон:** +380676243760  
**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>  
**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© TK Znamenska, OV Vorobiova, LI Nikulina 2020

**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)

**Contact address:** Platona Maiboroda Str/, 8, Kyiv, 02000, Ukraine.  
**Contact phone:** +380674038120  
**E-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Olga Vorobiova** - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

**Contact address:** str. Platona Mayborody, 8, Kyiv, 04050, Ukraine.  
**Contact phone:** +380676243760  
**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>  
**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 10.07.2020 р.  
Підписано до друку 20.08.2020 р

## Резолюція Експертної ради 3

### Оцінки ефективності та безпеки використання Лінекс Бебі® та Лінекс®Дитячі краплі при різних симптомах розладів шлунково-кишкового тракту

25 квітня 2020 року відбулась віртуальна Експертна рада «Оцінка ефективності та безпеки застосування Лінекс Бебі® та Лінекс®Дитячі краплі при різних симптомах розладів шлунково-кишкового тракту» під головуванням д.м.н., професора, академіка НАМН України Майданника Віталія Григоровича, що об'єднала провідних українських експертів у галузі неонатології, педіатрії, гастроентерології та імунології.

#### СКЛАД ЕКСПЕРТНОЇ РАДИ

##### Голова Експертної ради:

**Майданник Віталій Григорович**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії НМУ ім. О.О. Богомольця, Почесний Голова Федерації педіатрів країн СНД, Заслужений лікар України, Лауреат Державної премії України в галузі науки та техніки

##### Робоча група Експертної ради:

**Знаменська Тетяна Костянтинівна**, д.м.н., професор, Президент Асоціації неонатологів України, Заслужений лікар України, заступник директора з перинатальної медицини та завідувач відділення неонатології НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

**Бекетова Галина Володимирівна**, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, Заслужений лікар України, Голова Асоціації педіатрів м. Києва, експерт МОЗ України з державних закупівель

**Шадрін Олег Генадійович**, д.м.н., професор, Президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, завідувач відділення проблем харчування і соматичних захворювань у дітей раннього віку НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», Заслужений діяч науки і техніки України

**Воробйова Ольга Володимирівна**, д.м.н., професор, провідний науковий співробітник кафедри неонатології НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

**Няньковський Сергій Леонідович**, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького

**Волоха Алла Петрівна**, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних захворювань та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика, Віце-президент ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»

**Матвієнко Ірина Миколаївна**, к.м.н., старший науковий співробітник дитячого консультативно-діагностичного центру НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

#### Вступ

На даний час накопичена велика кількість доказів користі пробіотиків для здоров'я людини, однак, попри наявний науково-практичний інтерес та широку доказову базу, вибір пробіотичних засобів клінічній практиці залишається непростим. Одна з причин – це відсутність офіційних рекомендацій, а також уніфікованих критеріїв раціональної пробіотичної терапії та профілактики порушень мікрофлори кишечника та інших станів. Особливо складним є вибір профілактичних та лікувальних доз пробіотиків у дітей різного віку.

Зростаючий ринок пробіотиків, наявність різних комбінацій штамів та лікарських форм, нестандартні методи просування, що використовуються фармацевтичними компаніями, часто вводячи в оману не тільки медичних працівників, але й кінцевих споживачів, поглиблюючи проблему вибору того чи іншого продукту та визначення більш чітких керівних принципів щодо їхнього застосування у дітей.

Поза сумнівом, вибір пробіотику має базуватися на принципах доказової медицини та доказової бази щодо певного штаму бактерій. Важливою вимогою є наявність клінічних досліджень як ефективності такі безпеки дії пробіотичних мікроорганізмів на організм дитини з тими чи іншими станами.

Одним з пробіотиків, що широко тривалий час застосовується у клінічній практиці при різних симптомах розладів травного тракту у дітей, є Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі. До складу даних пробіотиків входить основний компонент - штам *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) та мальтодекстрин в якості допоміжного компоненту. Живі біфідобактерії, що входять до складу пробіотиків, містяться у грудному молоці і починають заселяти кишечник новонародженої дитини з перших годин життя, сприяючи формуванню нормальної мікрофлори та функцій кишечника. Предметом обговорення провідних експертів України була оцінка ефективності та безпеки зазначених пробіотичних засобів у клінічній практиці з позиції доказової медицини.



**Знаменська Т.К.**, д.м.н., професор, Президент Асоціації неонатологів України, Заслужений лікар України, заступник директора з перинатальної медицини та завідувач відділення неонатології НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» присвятила свою доповідь безпеці застосування BB-12® педіатріз позиції неонатолога.



Недоношені новонароджені, у разі неможливості вигодовування грудним материнським молоком, позбавлені можливості природної колонізації травного тракту мікрофлорою, що зумовлює необхідність використання пробіотичних засобів метою профілактики низки серйозних станів. Однак впровадження пробіотиків у практику неонатолога в якості стандарту лікування та профілактики досі лишається предметом обговорення. У цьому випадку необхідний зважений підхід до вибору пробіотика, його дозування та тривалості застосування з точки зору ретельної оцінки можливих наслідків такої форми терапії.

В неонатальній практиці пробіотики призначають для профілактики некротизуючого ентероколіту (НЕК) у недоношених дітей. НЕК –тяжким захворюванням кишечника, що вражає приблизно 7% недоношених дітей. Це призводить до збільшення смертності, захворюваності новонароджених, тривалому перебуванню в відділенні інтенсивної терапії, порушення розвитку нервової системи, зниження якості життя тих дітей, що вижили, а також до високих економічних витрат. Патогенез НЕК є багатофакторним, включає незрілість кишечника, інфекцію, колонізацію кишечника патогенами, місцеве ушкодження слизової оболонки піщового шару кишечника та судин. Обмежена кількість втручань довела свою ефективність в зниженні частоти найтяжчих стадій НЕК, в тому числі вживання грудного молока та прийом пробіотиків. Цілком ймовірно, що лише застосування комплексного підходу може послідовно забезпечити профілактику НЕК [1].

У низці систематичних оглядів представлені дані щодо ефективності застосування пробіотиків для покращення толерантності до ентерального харчування, скорочення тривалості госпіталізації та зниження рівня смертності у недоношених дітей. Наприклад, результати мета-аналізу на 11 РКД за участю 2176 новонароджених [Deshpande et al.] показують, що порівняно з контрольною групою, недоношені діти, які приймали пробіотики, мають менший ризик розвитку НЕК [2].

Тим часом, виходячи з висновків Комітету з питань харчування ESPGHAN (2010), наявні наукові дані не дозволяють рекомендувати рутинне застосування пробіотиків у недоношених новонароджених [3]. Однак, це не означає, що застосування пробіотиків для профілактики НЕК слід повністю виключити.

При виборі пробіотика слід бути обережними та надавати перевагу найбільш вивченим штамам, що володіють найбільш вираженим ефектом та найкращим профілем безпеки.

Ефекти пробіотиків є штам-специфічні. Результати досліджень та оглядові статті щодо специфічних штамів не можуть використовуватися в якості доказів ефективності штамів, що не досліджувались. Крім того, дослідження, які показали ефективність певного штаму в певному дозуванні, не можуть слугувати доказом його ефективності при меншому дозуванні [4].

В теперішній час лише в ході невеликої кількості досліджень була проведена оцінка окремих штамів пробіотиків. У систематичному огляді Szajewska H. та ін., чотири РКД за участю 324 ді-

тей було виявлено, що порівняно з використанням контрольного продукту, прийом *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) у недоношених дітей, народжених до 37 тижня вагітності та / або з масою тіла при народженні <2500 г, забезпечив збільшення кількості біфідобактерій в калі та зменшення кількості *Enterobacteriaceae* та *Clostridium* spp. Крім того, застосування пробіотика призводило до зниження рН стільця та концентрації фекального кальпротектину, збільшення концентрації фекального IgA та коротколанцюгових жирних кислот, а також зменшення кишкової проникності. Порівняно з контрольною групою, застосування BB-12® не впливало на ризик розвитку некротизуючого ентероколіту у стадії  $\geq 2$  (3 РКД, 293, ВР 0,53, 95% ДІ, від 0,16 до 1,83). Однак потужність цих досліджень не дозволяє зробити однозначний висновок щодо ефективності профілактичного застосування пробіотиків для зниження ризику розвитку НЕК. Застосування BB-12® не впливало на ризик розвитку сепсису або частоту застосування антибіотиків, проте було зазначено деякий вплив BB-12® на антропометричні параметри немовлят. В жодному з 4 РКД не було зареєстровано небажані явища, пов'язані з прийомом пробіотиків [5].

Результати дослідження Holscher H.D. демонструють позитивний вплив прийому BB-12® на імунітет у дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні. Додавання пробіотику до раціону дітей, народжених природним шляхом та за допомогою кесаревого розтину, підвищувало рівень sIgA, антиполіовірусних та антиротавірусних IgA порівняно з контрольною групою [6].

Результати цього дослідження показують, що негативний вплив штучного вигодовування та оперативного розродження на імунну систему дитини можуть бути зменшені шляхом додавання Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі.

Безпека BB-12® підтверджена такими міжнародними агентствами, як Управління з контролю за продуктами і лікарськими засобами, США (FDA) та Європейське управління з безпеки харчових продуктів (EFSA), які надали штаму статуси «Загально визнаний як безпечний» (GRAS) та «Кваліфікована презумпція безпеки» (QPS) [7, 8, 33].

Починаючи з 1985 року, культура BB-12® використовується у всьому світі в якості компонента продуктів харчування та дієтичних добавок. Дані про штам були описані у понад 370 наукових публікаціях, а їхня ефективність підтверджена понад 180 клінічними дослідженнями [7].

BB-12® протестовано в ході клінічних досліджень на особах різного віку, від недоношених немовлят до людей похилого віку, в дозі не менше 10 мільярдів КУО на день, безповідомлень про серйозні побічні ефекти. BB-12® не тільки підтримує баланс мікрофлори кишечника, будучи природним мешканцем кишечника дитини з першого дня життя, але й відповідає всім вимогам до пробіотиків, зовисунуті ВООЗ [8, 9, 31].

Однією з особливостей BB-12® є ефективне пригнічення адгезії патогенних бактерій, посилення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишечника та зниження її проникності, що забезпечує захист від патогенної мікрофлори, особли-

во у дітей 1-го року життя [8, 10, 11].

У 2018 році в м. Брюссель під егідою EFCNI було представлено 96 європейських стандартів «Догляд за новонародженими танемовлятами, створені за участю 220 спеціалістів з 35 країн світу, включаючи Асоціацію неонатологів України. Один зі стандартів присвячений профілактиці некротизуючого ентероколіту, де до рекомендованого комплексу заходів для попередження реалізації НЕК було включено призначення пробіотиків. Група користувачів цього стандарту еспеціалісти неонатальних відділень перинатальних центрів, пологових будинків та обласних дитячих лікарень. Цей документ доступний у всіх регіонах України.

Враховуючи всю сучасну доказову базу, міжнародні рекомендації та стандарти, умови призначення пробіотиків недоношеним дітьми (завключенням дітей з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ)) в Україні наступні [5]:

- відсутність ознак порушення толерантності доентерального харчування (метеоризм, малябсорбція, синдром зригування та блювоти);
- застосування пробіотиків, що містять мікроорганізми, схвалені в дослідженнях для новонароджених (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* або їх комбінація);
- дотримання умов зберігання препарату;
- призначення не раніше ніж у перші 7 днів життя (за окремими показаннями показань до 35 тижнів скоригованого віку);



**Бекетова Г.В.**, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, Заслужений лікар України, Голова Асоціації Педіатрів м. Києва, експерт МОЗ України з державних закупівель, у своїй доповіді зробила оцінку ефективності ВВ-12® при функціональних гастроінтестинальних розладах з позицій доказової медицини.

Функціональні гастроінтестинальні розлади є найпоширенішою патологією в педіатричній практиці і являють собою групу розладів, пов'язаних з порушеною руховою активністю, вісцеральною гіперчутливістю, дисфункцією мукозального імунітету, розладами обробки (процесінгу) інформації на рівні центральної нервової системи (ЦНС), а також зі змінами з боку мікробіому кишечника [12].

Останнім часом увага дослідників спрямована на вивчення характеру впливу мікробіому кишечника на мозок та стан ЦНС. Розлади в даній вісі часто є однією з причин формування клінічних ознак гастроінтестинальних порушень у вигляді регургітації (зригування), блювоти, кольок, болю у животі, підвищеного газоутворення та змін стільця (закрепи, діарея) [12].

Доведено, що в пренатальному періоді критичний період росту головного мозку збігається з періодом формування мікробіоти кишечника. У постнатальному періоді мікробіота кишечника впливає на розвиток не тільки головного мозку, але і нервової системи кишечника. Такі двонаправлені канали зв'язку можуть впливати на формування та розвиток індивідуальності людини, на стан її психічного здоров'я, настроїв та емоцій загалом [13-15]. Тому перші 1000 днів життя мають вирішальне значення як для формування мікроби-

- використання початкової дози 1,0-3,0 × 10<sup>9</sup> КУО на добу переважно у вигляді разової дози (переважно додається до молока);
- надання повної інформації батькам про переваги та можливі побічні ефекти;
- припинення призначення у випадку сепсису, реалізованому з НЕК.

Незважаючи на те, що використання пробіотиків у клінічних дослідженнях було пов'язано зі знизеним ризиком НЕК, досі відсутні встановлені режими оптимального призначення та дозування, а також контроль якості для забезпечення безпеки їх призначення недоношеним дітям. Остаточні висновки щодо застосування пробіотиків у дітей з ЕНМТ на даний час ще не зроблено.

Ймовірно, доцільним може бути призначення хоча б одного пробіотика протягом перших двох тижнів життя, за умов адекватної харчової переносимості до виписки дитини зі стаціонару. Однак ці призначення мають лише рекомендаційний характер.

Сьогодні в неонатальній практиці для профілактики НЕК призначають ВВ-12®. Важливе значення має крапельне введення новонародженим: зручність у застосуванні для матерів та дітей дієтної добавки Лінекс® Дитячі краплі обумовлені наявністю насадки для дозування крапель та рідкої форми у вигляді крапель, що сприяє точному дозуванню, зручному споживанню дитиною (ковтання) та запобіганню потрапляння патогенів у флакон.

оти кишечника, так і для розвитку ЦНС [16].

Сьогодні найбільш вивченими та сприятливими для здоров'я людини є біфідобактерії та лактобактерії. Однак вибір пробіотика залишається особливою проблемою у недоношених новонароджених, для мікрофлори яких характерна менша різноманітність, менша кількість біфідобактерій та вищий рівень потенційно патогенних бактерій [17,18].

У 2014 році в Норвегії пробіотичні добавки, що містять лакто- та біфідобактерії, були введені в якості стандарту для запобігання некротизуючого ентероколіту у глибоко недоношених дітей. Було доведено, що пробіотичні мікроорганізми обумовлюють стійкість недоношеної дитини до колонізації патогенними мікроорганізмами, зменшують шкідливий вплив антибіотиків на мікробіом кишечника, а також запобігають формуванню резистому [19].

Різноманітність складу мікробіому дитини, особливо в ранньому віці, залежить від багатьох чинників, зокрема: терміни та шлях народження, стан здоров'я та харчування матері, зрілість імунної та травної систем, вплив патогенів та медикаментів (антибіотики, стероїди та нестероїдні протизапальні засоби) тощо [20]. У зв'язку з цим для профілактики та лікування захворювань важ-

ливо застосовуватися фізіологічні агенти, - пробіотики, застосування яких зараз розглядається як стратегічний напрямок медицини, спрямований на підтримку та відновлення здоров'я людини [21].

Пробіотик повинен визначатися за родом, видом та позначенням штаму. Некоректно говорити про ефективність пробіотиків загалом, і необхідне проведення доказових досліджень щодо біологічних та клінічних ефектів кожного конкретного штаму. Слід особливо підкреслити, що навіть пробіотики одного роду по-різному впливають на людину [4, 9, 22-24].

У цьому контексті штам BB-12® у складі Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі є найбільш вивченим серед біфідобактерій у світі. Він має розшифрований метаболом, а також генетичний паспорт, що дозволяє відрізнити даний штам від іншого та заявляти про його ефективність та безпеку [17, 25]. Найважливішим аспектом і перевагою даних пробіотиків є можливість їх застосування у дітей з періоду новонародженості та у дітей, які мають функціональні гастроінтестинальні розлади.

Результати дослідження Xіnias I. та ін. з оцінки впливу дієтичних втручань на середній час плачу та якість життя у новонароджених з малюковими кольками, показують, що прийом часткового гідролізату сироватки зі зниженою кількістю лактози, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) та галактоолігосахаридами скорочував тривалість плачу на 2,7 години (з 3,2 до 0,5 години), а в групі контролю - 1,2 години ( $p < 0,001$ ). У ході опитування відповіді батьків з основної групи свідчать про значне поліпшення якості життя сім'ї порівняно з контрольною групою, що свідчить про

ефективність терапії BB-12® [26].

Прийом BB-12® статистично достовірно знижує частоту розвитку гострої діареї та поширення ротавірусної інфекції у дітей раннього віку. Звіт FAO/WHO з оцінки рекомендацій пробіотиків у харчових продуктах відображає позитивний ефект *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) та *Lactobacillus rhamnosus GG* для профілактики та лікування гострої діареї, переважно спричиненої ротавірусами у дітей [9].

Пробіотики визнані ефективними і рекомендовані терапії синдрому подразненого кишечника (СПК). Користь пробіотиків у лікуванні СПК була досліджена у великій кількості інтервенційних досліджень, включаючи якісні систематичні огляди, мета-аналізи та РКД, у яких доказано, що вони знижують інтенсивність болю та тяжкості симптомів і мають достовірно більш сприятливий ефект порівняно з плацебо [27-29]. Однак, на даний час існує мало подвійних сліпих досліджень у дітей із СПК, потенціал застосування пробіотиків для пацієнтів з СПК наразі вивчається [30].

Однією з основних проблем, з якою стикається лікар у своїй практиці, є відсутність чітких керівництв щодо призначення пробіотиків. Зберігається невизначеність у підходах до вибору конкретного штаму при тих чи інших розладах. Всім відомо, що безпеку та клінічні ефекти одного мікроорганізму, який застосовується якості пробіотика, не можна екстраполювати на інші мікроорганізми. Однак, на жаль, глобальні рекомендації досі містять положення на рівні роду або виду, без зазначення штамів.



**О.Г. Шадрін**, д.м.н., професор, Президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, завідувач відділення проблем харчування і соматичних захворювань у дітей раннього віку НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», Заслужений діяч науки і техніки України присвятив свою доповідь особливим властивостям, перевагам та безпеці застосування дитячих форм лінійки пробіотиків Лінекс®

Дійсно, є потреба у чіткому розумінні питанні застосування певних штамів для конкретних показань. Ще у 2014 році експерти WHO зазначили, що ефективність пробіотиків має бути належним чином продемонстрована в контрольованих дослідженнях. Будь-які конкретні гасла, такі як «містить пробіотики», потрібно додатково обґрунтовувати. Живі культури, традиційно пов'язані з ферментованими продуктами, фекальні трансплантанти мікробіоти, щодо яких немає доказів користі для здоров'я, повинні бути винесені поза рамки пробіотиків. Нові ж коменсали та консорціуми, що включають певні штами із зразків людини є достатніми доказами безпеки та ефективності є «пробіотиками» [9, 22, 31].

Для внесення в групу пробіотиків обов'язковим є використання геномного секвенування як частини всебічної оцінки безпеки штаму. Значна кількість пробіотиків, присутніх на сьогодні на українському ринку, не лише не має такого розшифрованого геному, однак і розшифрованого метаболому. Один з дуже цінних фактів щодо *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) у складі Лінекс Бебі® та Лінекс Дитячі краплі є наявність цих двоохарактер-

истик якості та безпеки [8,32].

Варто зазначити, що статус GRAS (Загально-визнаний як безпечний) та QPS (Кваліфікована презумпція безпеки), отримані BB-12®, дозволяють віднести цей штам до елітарних [7, 8, 33]. Подібних штамів дуже мало, тому працівники сфери охорони здоров'я повинні розуміти, що ці статуси підтверджують і дозволяють використовувати пробіотик при різних фізіологічних або патологічних станах, і при цьому не вимагається відносити його до конкретного протоколу.

Щоб отримати статус GRAS, потрібно продемонструвати, що штам був ретельно ідентифікований та вивчений, непатогенний (не здатний спричинити захворювання чи інфекцію у здорової людини), нетоксигенний (не виробляє шкідливих речовин) та дійсно не містить елементів горизонтальної трансмісії генів стійкості до антибіотиків іншим організмам.

Має бути достатньо доказів, які демонструють, що:

- якщо присутні ген(и) стійкості до антибіотиків - це не вплине на терапевтичне застосування антибіотиків у людини / населення;
- вірогідність передачі генів антибіотикоре-



зистентності до клінічно релевантних антибіотиків іншим мікроорганізмам мало ймовірна.

Для отримання статусу QPS в Європейському Союзі передбачені також жорсткі нормативи [34].

Крім пробіотичного штаму BB-12®, Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі містять у своєму складі пребіотик- мальтодекстрин. Мальтодекстрин нетоксичний, не розщеплюється шлунковим соком, не викликає алергічних реакцій. Застосовується у дитячому харчуванні, покращує моторику травного тракту, насичує організм дитини глюкозою. Механізм дії схожий на дію у харчових волокон, що запобігають закрепу.

Результати досліджень свідчать про те, що пребіотик мальтодекстрин у поєднанні з пробіотичними штамами є ефективним продуктом для конструювання різних синбіотиків [35].

Відмітними особливостями застосування BB-12® у клінічній практиці є: наявність генетичного паспорту, стійкість до агресивного середовища шлунка, доведена безпека, обґрунтоване оптимальне дозування, використання як компонента дитячого харчування в усьому світі без повідомлень про небажані явища [7,8,36].

Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі – це моно-штамні пробіотики. Сьогодні значене місце в клінічній практиці посідають препарати, що містять комбінації штамів мікроорганізмів. Однак потенційні переваги мультиштамних пробіотиків порівняно з монокомпонентними препаратами ще нез'ясовані остаточно. Необхідність включення кількох штамів в один пробіотик залишається великим питанням. Слід враховувати, що між різними штамами мікроорганізмів можливі як синергійні, так і антагоністичні взаємодії. Таким чином, докази ефективності та безпеки таких комбінованих препаратів також мають підтверджуватися контрольованими клінічними випробуваннями, яких наразі дуже мала кількість [37,43].

У ранньому дитячому віці мікрофлора кишечника переважно представлена біфідобактеріями, і вони вважаються важливими в ранньому періоді розвитку немовля, оскільки мають найбільший вплив на стан здоров'я дитини. Тому склад пробіотиків Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі повністю обґрунтованими оптимальний для дітей раннього віку.

Під час експертної дискусії також було порушено ряд інших питань, пов'язаних із застосуванням пробіотиків у дітей. Професор Волоха А.П., як дитячий імунолог, зазначила, що мікрофлора кишечника дійсно відіграє велику роль у розвитку та функціонуванні імунної системи. Завдяки такому альянсу «мікрофлора- імунна система» з одного боку формується захист від патогенних мікробів, а з іншого підтримується імунологічна толерантність. Відомо, що біфідобактерії регулюють дозрівання системи вродженого імунітету завдяки взаємодії з Toll-подібними рецепторами ентероцитів та клітинах імунної системи; також вони також беруть участь у імуномодуляції та дозріванні адаптивної системи імунітету, а саме підтримують рівновагу між Т-хелперами I та II типу.

Прийом BB-12® впливає на продукцію се-

креторного імуноглобуліну А (sIgA), посилює бар'єрні властивості слизової оболонки кишечника. Також є роботи, які свідчать про позитивний вплив BB-12® на формування поствакцинального імунітету при використанні живих оральних вакцин [38, 40].

Згідно результатів дослідження Taipale T. та ін., використання BB-12® у ранньому дитячому віці знижує ризик інфекцій респіраторного тракту (65% проти 94%; коефіцієнт ризику 0,69; 95% ДІ, 0,53, 0,89; P = 0,014). Однак на даний час даних занадто мало, потрібне подальше вивчення застосування штаму BB-12® для профілактики респіраторних інфекцій (PI) та рекурентних PI [38].

Слід звернути увагу на вплив пробіотиків на адаптаційний імунітет та регулювання взаємодії Т-хелперів I і II типу. Відомо, що підвищена активність Т-хелперів II типу у ранньому постнатальному періоді лежить в основі імунопатогенезу алергічних захворювань. Існують дані, які демонструють, що прийом пробіотиків чинив позитивний вплив у профілактиці розвитку алергічних захворювань, зокрема атопічного дерматиту у дітей [39]. Досліджень по прийому BB-12® в цьому напрямку ще небагато, тому це питання також потребує подальшого вивчення.

Експерти розглянули питання стосовно доцільності застосування пробіотиків у дітей з тяжкими станами у неонатальній практиці, у пацієнтів з вираженою імуносупресією, у пацієнтів з імунодефіцитами (наприклад, первинні імунодефіцити, ВІЛ-інфекція), після хірургічних втручань та інших станів, що збільшують ризик розвитку небажаних явищ: системних інфекцій (сепсис, менінгіт, бактеріємія, пневмонія), порушення метаболічних процесів в кишечнику, стимуляція імунної системи з розвитком алергічних захворювань.

У підсумку учасники Експертної ради підбили підсумки та обговорили подальші кроки та рекомендації. Експерти висловили спільну думку, що пробіотики з доведеною ефективністю та безпекою повинні зайняти своє місце в арсеналі практикуючих лікарів, базуючись на офіційних рекомендаціях.

На нараді експертів було досягнуто консенсус стосовно ефективності, безпеки та переваг застосування дитячих форм Лінекс® при різноманітних симптомах розладів шлунково-кишкового тракту у клінічній практиці.

1. Штам BB-12® належить до біфідобактерій, які складають до 90% мікрофлоридітей раннього віку. Будучи природним фізіологічним мешканцем слизової оболонки кишечника, BB-12® підсилює бар'єрні властивості слизової оболонки кишечника та знижує його проникність, ефективно пригнічує адгезію патогенів, забезпечуючи тим самим захист та правильне формування імунітету, особливо у дітей.

2. У ранньому дитячому віці прийом Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі обґрунтованими та найбільш безпечним з точки зору широкого та тривалого використання штаму BB-12® в якості компонента дитячого харчування та відсутності повідомлень про побічні реакції.

3. Враховуючи особливості дітей періоду народження, необхідно застосовувати лише найбільш вивчені і доведені ефективніс-



тю та безпекою. Наявність статусів GRAS та QPS, розшифрований геном та метаболом дозволяють віднести *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) до елітних штамів, що відповідають сучасним нормативним вимогам.

4. На даний час у неонатальній практиці пробіотики призначаються лише для профілактики НЕК. Застосування Лінекс® у формі крапель є безпечним, зручним та простим у використанні. Призначення пробіотиків доношеним новонародженим на грудному вигодовуванні є недоцільним. Рутинне застосування у неонатальній практиці не рекомендується. Питання доцільності та користі призначення пробіотиків недоношеним новонародженим повинні бути додатково розглянуті з огляду на відсутність переконливої доказової бази.

5. Кожен штам пробіотику та можливі комбінації повинні бути вивчені та описані окремо. Відсутність достатньої кількості доказів ефективності комбінованих препаратів, не дозволяє зробити висновок щодо обґрунтованості їх застосування в клінічній практиці. На даний час документально підтверджені ефективність та безпека лише невеликої кількості таких препаратів. Наприклад, комбінація штамів LA-5® та BB-12® у складі Лінекс Форте® має повноцінне наукове досвід, що обґрунтовує здатність зазначеного синбіотика виконувати конкретні функції мікрофлори кишечника у різних клінічних ситуаціях.

6. Зв'язок між застосуванням пробіотиків та наслідками для здоров'я у педіатричній практиці залишається незрозумілим. Пробиотики не повинні призначатися дітям у важкому стані, пацієнтам з важкими імунodefіцитами, та особам, які отримують імуносупресивну терапію. Ймовірно, слід доповнити перелік особливих застережень щодо застосування таких засобів

7. На даний час в Україні сфера застосування пробіотиків недостатньо врегульована та носить рекомендаційний характер. Застосування пробіотиків ставить перед лікарем та пацієнтом необхідність аналізувати дані про штам, механізми їх дії, оптимальне дозування та тривалість застосування.

8. З метою створення національної доказової бази із застосування пробіотиків необхідно розглянути можливість участі неонатологічної та педіатричної спільноти України у проведенні міжнародних та локальних клінічних досліджень на території України. В очікуванні результатів нових досліджень та оновлення офіційних рекомендацій, необхідно інформувати батьків про користь та шкоду пробіотиків у неонатальній практиці та надати їм можливість самостійно прийняти рішення щодо застосування пробіотиків для своєї дитини.

9. Експерти дійшли згоди розробити спільні національні рекомендації неонатологів, педіатрів, дитячих гастроентерологів та нутриціологів щодо призначення пробіотиків на рівні штаму в клінічній практиці, які будуть затверджені на націо-

нальному рівні Асоціацією неонатологів України, Асоціацією педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, Асоціацією педіатрів Українита Всеукраїнською асоціацією дитячої імунології.

#### Висновки:

Застосування пробіотиків наданий час розглядається в якості стратегічного напрямку медицини, спрямованого на підтримку та відновлення здоров'я людини.

Під час вибору пробіотику слід зберігати обачність, та надавати перевагу найбільш вивченим штамам, з найбільш вираженим ефектом та найкращим профілем безпеки.

Аналіз широкої наукової доказової бази штаму *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) у складі Лінекс Бебі®и Лінекс® Дитячі краплі довів високу ефективність та безпеку зазначених пробіотиків. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) є найбільш вивченим штамом серед біфідобактерій. Дані про штам описані у понад 370 наукових публікаціях, а їх ефективність підтверджена понад 180 клінічними дослідженнями [7].

*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) включений до клінічних рекомендацій Європейської Асоціації педіатрів, гепатологів та нутриціологів [41], а також рекомендації Польської асоціації неонатологів [42].

Обґрунтовано застосування BB-12®:

У період новонародженості – рекомендація щодо профілактичного застосування пробіотиків у недоношених дітей для зменшення захворюваності тяжким НЕК.

У ранньому та старшому дитинстві – прийом BB-12® статистично значно знижує розвиток гострої діареї та поширення ротавірусної інфекції, а також знижує ризик виникнення антибіотик-асоційованої діареї, [9]. Можливий прийом при закрепках, відзначений потенціал при малюкових кольках та позитивний вплив прийому BB-12® на імунітет у дітей на штучному вигодовуванні.

4-94-ЛИН-ОТС-0720

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я  
Лінекс Бебі®Р.П. UA/14576/01/01, Лінекс®Дитячі краплі дієтичною добавкою та не є лікарським засобом.

Торгові знаки LA-5® та BB-12® належать CHR.

HANSEN A/S

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника, та щодо небажаних явищ та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки - ТОВ «Сандоз Україна», що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача: +380 (44) 495 28 66, +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

**Посилання:**

1. EFCNI, Manzoni P, Tissières P et al., European Standards of Care for Newborn Health: Prevention of necrotising enterocolitis (NEC). 2018.
2. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):921–30. doi: 10.1542/peds.2009-1301. Epub 2010 Apr 19.
3. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al: Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics, October 2011.
5. Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Aug;51(2):203-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dc0d93.
6. Holscher H.D., Czerkies L.A., Cekola P. et al. *Bifidobacterium lactis* BB-12® enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J.Parenter. Enteral. Nutr*. 2012;36:106S-117S. doi: 10.1177/0148607111430817.
7. *Bifidobacterium* (BB-12®), information from CHR Hansen, available <https://www.chr-hansen.com/ru>
8. Jungersen, M.; Wind, A.; Johansen, E.; Christensen, J.E.; Stuer-Lauridsen, B.; Eskesen, D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms* 2014, 2, 92-110. doi:10.3390/microorganisms2020092.
9. Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. FAO/WHO; Geneva, Switzerland: 2001.
10. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации, 2004 г.
11. A O'Callaghan et.al. *Bifidobacteria* and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front.Microbiol*.7:925, 2016. doi: 10.3389/fmicb.2016.00925
12. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
13. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience*. 2017;7:342:37-54.
14. Wang S. et.al. Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 95, December 2018, Pages 191-201. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.002. Epub 2018 Sep 6.
15. Mayer E.A. et. al. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *J Neurosci*. 2014 Nov 12; 34(46): 15490–15496. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014
16. Indrio F. et.al. Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Front. Pediatr.*, 22 August 2017. doi: 10.3389/fped.2017.00178. eCollection 2017.
17. Juan Miguel Rodríguez et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease* (26) 2015. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
18. Langdon et al. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Medicine*, 8:39, 2016. DOI 10.1186/s13073-016-0294-z.
19. Esaiassen E., Hjerde E. et.al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2018; 6: 347. doi: 10.3389/fped.2018.00347.
20. Vos WM, Engstrand L. et.al. Human Microbiota in Health and Disease. *SelfCare* 2012;3(S1):1-68.
21. Ушкалова Е.А. «Живое» лекарство: Линекс. «ВРАЧ» 2007, специальный выпуск, с. 31-35.
22. Hill C., Guarner F. et.al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2014. – 11 (8): 506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
23. Probiotics database, available <https://www.optibacprobiotics.co.uk/professionals/probiotics-database>
24. Ардатская М. Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микроэкологических нарушений кишечника. *Медицинский совет №13*, 2015 г.
25. Бабаян М.Л. Возможные варианты профилактики антибиотикоассоциированных диарей у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 1, 2017.
26. Xinias I., Analitis A. et.al. Innovative Dietary Intervention Answers to Baby Colic. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017 June 20(2):100-106. doi: 10.5223/pghn.2017.20.2.100.
27. Moayyedi P, Ford AC et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59:325–32. doi: 10.1136/gut.2008.167270.
28. Hoveyda N, Heneghan C. et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15. doi: 10.1186/1471-230X-9-15.
29. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 14;21(10):3072-84. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3072.
30. Hyams J.S., Di Lorenzo C. et.al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2006 April ; 130(5): 1527–1537. doi:10.1053/j.gastro.2005.08.063.
31. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
32. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®, KEGG pathway maps available: [https://www.kegg.jp/kegg-bin/show\\_organism?menu\\_type=pathway\\_maps&org=bbb](https://www.kegg.jp/kegg-bin/show_organism?menu_type=pathway_maps&org=bbb)
33. FDA. GRAS Notice (GRN) No. 856 <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>
34. Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA, 2016. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4664.
35. Berezhniy VV, Bondarets YuI. (2019). The Role of Prebiotics in Ensuring Health of Children: Literature Review and Own Research. *Modern Pediatrics.Ukraine*. 6(102): 9098. doi 10.15574/SP.2019.102.90.
36. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Штамм-специфические свойства *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®). *Эффективная фармакотерапия*, 14, 2013.

37. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине. Педиатрия (Прил. к журн. ConsiliumMedicum). 2017; 2: 37–42.
38. Taipale T., Pienihakkinen K. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12® in reducing the risk of infections in infancy. Br. J. Nutr. 2011;105:409–416. doi: 10.1017/S0007114510003685.
39. Rautava S., Salminen S., et al. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br. J. Nutr. 2009;101:1722–1726. doi: 10.1017/S0007114508116282.
40. Rizzardini G., Eskesen D. et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12® and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431 in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. British Journal of Nutrition (2012), 107, 876–884. doi:10.1017/S000711451100420X.
41. Guarino A. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 //Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2014. – Т. 59. – №. 1. – С. 132-152.
42. Стандарти медичинської допомоги новонародженим в Польщі. Рекомендації Польської Спільноти неонатологів проф., др. габ. мед. наук Марія Катажина Боршевська-Корнацька
43. Інструкція для медичного застосування Лінекс Форте®Р.П. UA/14763/01/01

*вперше було опубліковано у виданні "Український журнал Перинатологія і Педіатрія" №2-2020.*

**АНОНС НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ КОНФЕРЕНЦІЙ 2020-2021 рр.****ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ**

**Науково-практична он-лайн конференція  
з міжнародною участю II Полтавські перинатальні  
читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика:  
«Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони  
здоров'я: проблеми і перспективи»,  
присвячена 100-річчю Української медичної стоматологічної академії  
(згідно реєстру МОН України на 2020 р., від 20.02.2020р. № 125)  
Українська медична стоматологічна академія  
м. Полтава  
27.11. - 28.11. 2020 року**

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМКИ РОБОТИ КОНФЕРЕНЦІЇ:**

I. Прогноз та запобігання метаболічним порушенням у дітей:

- Міждисциплінарні комунікації у сфері діагностики та лікування метаболічних порушень у дітей 1-го року життя
- Сучасні протоколи лікування дітей з метаболічними захворюваннями
- Кардіо-метаболічні порушення у народжених та дітей 1-го року життя
- Анамнестичні, антропометричні, нутритивні особливості дітей з груп високого ризику метаболічних порушень
- Поліморфізм генів та його вплив на метаболічні порушення у дітей раннього віку.

II. Орфанні захворювання у дітей:

- Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування орфанних захворювань
- Вакцинація дітей з орфанними захворюваннями
- Сучасні напрямки дієтотерапії та реабілітації дітей з орфанними захворюваннями

III. Акушерська патологія:

- діагностика та лікування невиношування вагітності, в т.ч. передчасних пологів;
- затримка розвитку плода;
- перинатальні наслідки прееклампсії;
- спадкова схильність до виникнення гестаційних ускладнень;
- методи моніторингу перебігу ускладненої вагітності.

IV. Екстрагенітальна патологія

V. Комплексна прекоцепційна підготовка жінок з екстрагенітальною та гінекологічною патологією.

**ФОРМИ УЧАСТІ У КОНФЕРЕНЦІЇ**

- Участь у науковій програмі он-лайн конференції.
- Публікація у вигляді наукових статей у фаховому медичному журналі.

• Виступи он-лайн відповідно до науково-практичних напрямків конференції

• Стендові доповіді.

**ПРАВИЛА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ**

Матеріали у вигляді статті будуть опубліковані в журналі «Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії».

Термін подачі матеріалів – до 10 жовтня 2020 р.

**ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ**

Вимоги до оформлення рукописів можна знайти на сайті журналу в розділі «для авторів» за посиланням

[www.visnyk-umsa.com.ua](http://www.visnyk-umsa.com.ua)

Матеріали для публікації в журналі надсилати за адресою: кафедра педіатрії № 1 Української медичної стоматологічної академії, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011

**Листування з питань видавничої діяльності:**

**E-mail:** [umsakafped@ukr.net](mailto:umsakafped@ukr.net)

**Контактні телефони:**

+38(067)530-77-70 Похилько Валерій Іванович;  
+38(095) 443-45-72 Цвіренко Світлана Миколаївна  
+38(066) 118-65-55 Чернявська Юлія Ігорівна

Вартість публікації становить 50 грн. за 1 сторінку рукопису. До кінцевої вартості публікації статті входить вартість друкованого примірника журналу в розмірі 100 грн. (за бажанням автора) та вартість DOI в розмірі 180 грн. (обов'язково).

Всі роботи підлягають рецензуванню редакцією. Після рецензування приймається рішення щодо публікації статті або повернення автору для доопрацювання.

Оплата вартості публікації ТІЛЬКИ ПІС-



ЛЯ позитивного висновку редакції.

**Реквізити оплати за публікацію:**

ФОП Мриць О.В.

р/рахунок 26005060471862 в КБ Приватбанк  
м. Полтава,

МФО 331401, код ЄДРПОУ 2462005744.

Друковані примірники журналу розсилаються після виходу журналу Укрпоштою (входить у вартість) або Новою поштою (за бажанням автора, не входить у вартість).

**Організатори конференції:**

Кафедра педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією УМСА,

Зав. кафедрою – доцент, к.мед.н. Цвіренко С.М.

Тел.: (0532) 68-74-28

E-mail: umsakafped@ukr.net

Кафедра акушерства і гінекології № 2 УМСА

Зав. кафедрою – професор, д.мед.н. Ліхачов В.К.

Тел.: (0532) 63-01-72

Слухачі конференції отримають сертифікати про нарахування 10 балів безперервного професійного розвитку для обліку в особистому освітньому портфоліо й урахування при атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 446 від 22.02.2019, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 25.03.2019 за № 293/33254.

Просимо Вас на електронну адресу оргкомітету надіслати до 10 жовтня 2020 р. реєстраційну карту.

**РЕЄСТРАЦІЙНА КАРТА**

**Особисті дані**

Прізвище \_\_\_\_\_

Ім'я \_\_\_\_\_

По-батькові \_\_\_\_\_

Вчений ступінь \_\_\_\_\_

Вчене звання \_\_\_\_\_

Місце роботи \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Структурний підрозділ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

Бажаю прийняти участь в роботі конференції:

● зі стендовою доповіддю;

● з усною доповіддю;

● в якості слухача;

● тільки публікація в журналі

Офіційне підтвердження про Вашу участь в роботі конференції, публікацію наукових матеріалів буде надіслано Вам до 20 жовтня 2020 р.

Міністерство охорони здоров'я України  
Українська медична стоматологічна академія  
Департамент охорони здоров'я Полтавської обласної державної адміністрації

Науково-практична он-лайн конференція  
з міжнародною участю

II Полтавські перинатальні читання  
ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я: проблеми і перспективи»,

присвячена 100-річчю Української медичної стоматологічної академії

(згідно реєстру МОН України на 2020 р., від 20.02.2020р. № 125)



27.11.-28.11.2020 року  
м. Полтава



## PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL CONFERENCE

**„PERFORMANCES AND PERSPECTIVES IN THE  
PEDIATRIC SURGERY DEVELOPMENT”**

*2<sup>RD</sup> Edition*

Chişinău, Republic of Moldova

27-29 May 2021







### ***Dear colleagues!***

It takes great pleasure, and we are honoured to invite you to participate at the 2<sup>nd</sup> edition of the Pediatric Surgery International Conference „Performances and perspectives in the pediatric surgery development”, which will take place on the 27-29<sup>th</sup> of May 2021 in Chisinau, Republic of Moldova. This scientific forum is organized by the National Society of Pediatric Surgery from the Republic of Moldova and the Natalia Gheorghiu National Scientific and Practical Centre of Pediatric Surgery of the Mother's and Child's Institute (Chisinau) in collaboration with the Russian Association of Pediatric Surgeons, Romanian Society of Pediatric Surgery and Maria Curie Emergency Clinical Children's Hospital from Bucharest, Romania.

The goal of this scientific event is to bring together specialists in pediatric surgery, anesthesiology and intensive care, as well as from the connected specialities, and to discuss

the new methods of diagnostic and treatment in pediatric surgery. We hope that valuable scientific discussions and opinions of the famous specialists in the field will encourage students, residents, young scientific researchers and doctors to take part actively at the meeting.

The conference program will include sessions on different subjects of pediatric surgery, belong to diverse compartments, such as:

- Neonatal surgery,
- Classic and minimal access pediatric surgery,
- Pediatric urology,
- Pediatric neurosurgery,
- Pediatric orthopedics and traumatology,
- Anesthesiology and intensive care,
- Experimental surgery and scientific researches.

Besides the promising scientific program emphasized on the different problems of pediatric surgery, this is a unique occasion to get familiar with inimitable cultural and touristic heritage of this small and beautiful country, located in the southeast of Europe between Romania and Ukraine.

Chisinau, for the first time mentioned in the ruler's chronicle in 1436, is the main administrative and cultural centre of our country, which always keeps its doors open for all guests visiting the Republic of Moldova.

We hope that this scientific meeting will have a high educational impact on our young colleagues, and will represent an excellent platform for communication between participants, as well as an opportunity of collaboration between specialists activating in this quite difficult field of medicine.

***Stanislav Babuci***, President of the National Society of Pediatric Surgery, Head of the Natalia Gheorghiu National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery of the Mother and Child Institute (Chisinau, Republic of Moldova)

***Serghiu Gladun***, Director of the Mother's and Child's Institute (Chisinau, Republic of Moldova)



### Organizing bodies:

National Society of Pediatric Surgery of the Republic of Moldova  
 Russian Association of Pediatric Surgeons  
 Romanian Society of Pediatric Surgery

### Partners:

Public Medico-Sanitary Institution Mother's and Child's Institute (Chişinău, Republic of Moldova)  
 State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" (Chişinău, Republic of Moldova)  
 Marie Curie Children's Clinical Hospital (Bucharest, Romania)

### Conference Presidents:

*Razumovsky Alexander Yu.*, correspondent-member of Academy of Science of Russia,  
 MD, PhD, DSc., university professor (Moscow, Russia)  
*Babuci Stanislav*, MD, PhD, DSc., head researcher (Moldova)  
*Spătaru Radu Iulian*, MD, PhD, associate professor (Romania)

### Honorary Conference Presidents:

*Gudumac Eva*, academician of Academy of Science of Moldova, MD, PhD, DSc.,  
 university professor (Chişinău, Moldova)  
*Nemilova Tatiana C.*, MD, PhD, DSc., university professor (Saint Petersburg, Russia)  
*Ionescu Gabriel*, MD, PhD, university professor (Iaşi, Romania)

### Honorary guests:

*Sabetay Corneliu*, academician of Academy of Science of Romania,  
 MD, PhD, university professor (Romania)  
*Bodnar Boris N.*, MD, PhD, DSc., university professor (Ukraine)

### Coordinators:

*Jalba Alexandr*, MD, PhD, associate professor (Moldova)  
*Bataev Said-Hassan M.*, MD, PhD, DSc., head researcher (Russia)  
*Ignatiev Roman O.*, MD, PhD, DSc., head researcher (Russia)  
*Ciongradi Iulia*, MD, PhD (Romania)

### Scientific Committee:

Alhasov Abdumanap B. (Russia)	Ionescu Sebastian (Romania)
Anastasov Youri (Bulgaria)	Khachatryan William A. (Russia)
Ardelean Mircea-Aurel (Austria)	Korolikhov Alexandr (Ukraine)
Bălănescu Laura (Romania)	Kovarsky Semen L. (Russia)
Boia Eugen (Romania)	Litovcenco Anatol (Moldova)
Boemers Thomas M. (Germany)	Mezenţev Andrei (Ukraine)
Bernic Jana (Moldova)	Mitish Valeriy A. (Russia)
Bodnar Oleg B. (Ukraine)	Mitupov Zoricto B. (Russia)
Cozma Dan (Romania)	Mishina Ana (Moldova)
Curajos Boris (Moldova)	Moroz Petru (Moldova)
Dallakyan David (Armenia)	Oancea Marcel (Romania)
Galinescu Mihai (Romania)	Ilenbay Gabit I. (Kazakhstan)
Gavrilu Ştefan (Romania)	Popoiu Calin (Romania)
Gladun Sergey (Moldova)	Racikov Victor E. (Russia)
Gorelyshev Sergey K. (Russia)	Reza Vahdad (Germany)
Gorbatiuk Olga M. (Ukraine)	Sandroscan Argentina (Moldova)
Hvorostov Igor N. (Russia)	Sokolov Yury Yu. (Russia)
Jianu Mihai (Romania)	Savga Nicolae (Moldova)
Iova Alexandr S. (Russia)	Ulici Alexandru (Romania)
	Zarbaev Nodar T. (Russia)



## Organizing committee

### Secretaries:

*Negru Ion, MD, PhD*

*Vulpe Vilor, MD*

*Ambros Igor, MD*

### Members:

Boian Vaceslav, Berbeca Alexei, Celac Victoria, Daniil Alina, Dogotari Nicolae, Donea Andrei, Eršov Egor, Golub Veniamin, Grin Florin, Haidarlă Doina, Malțev Mihail, Malanco Serghei, Lesnic Octavian, Livșiț Irina, Maniuc Angela, Pisarenco Aliona, Pasicovschi Tatiana, Roller Victor, Revenco Ina, Rotaru Valentina, Seu Mihail, Sandrosean Iurii, Scarevnea Victor, Scutaru Vadim, Sula Maxim, Sârbu Ion, Tomuz Vasile

**Requirements for abstracts:** up to 300 words, in English, Word for Windows, Times New Roman format, 12 pt. The abstracts will contain the following: Theme (capital letters), authors (name, surname), institution, introduction, material and methods, results and conclusions. Tables, graphs and schemes will not be accepted. The abstracts shall be sent to the following e-mails: [sandujalba@gmail.com](mailto:sandujalba@gmail.com), [ionnegru@yahoo.com](mailto:ionnegru@yahoo.com).

**Publication fee:** The papers will be published after payment confirmation. The abstract deadline is 25.03.2021.

**Verbal presentations:** 7-8 minutes for presentation, 5 minutes for discussion.

**Official languages:** English. The PowerPoint presentation shall be in English. The simultaneous interpreting into Romanian and Russian will be provided

**Posters:** should be in English

The manuscripts of the submitted articles have to be accompanied by a copyright statement signed by the authors who are responsible for the content and ethical standards set. After providing the review and the copyright statement signed by all authors, the first author will receive a confirmation of approval for publication. Papers published in other medical journals are not accepted.

The article volume should not exceed 8-12 pages (A4) for original research and reviews, up to 4-6 pages - for clinical case presentations and 1 page - for comments. The papers should be printed in Microsoft Word, 12-point Times New Roman, 1.5 spacing, 2 cm margins. Articles in English are accepted.

*Article structure:*

Authors' names (surname, initials);

Title (capitalized);

Affiliation (departments and institutions at the time the study was made).

City and country: The abstract must be in English and contain 250-350 words, with the compulsory mention of the title. Immediately after the abstract, provide maximum 7 keywords.

The text of the article must include the following sections: novelty, purpose and objectives, material and methods of research, results, discussions, conclusions, references.

Quotations are inserted with Arabic numerals in square brackets (e.g. [3]). The references should include the authors (surname and first name initial), the title of the article (in the original language), the journal (with the international abbreviation), the year of publication, the volume, the number of pages. (e.g., Akhtar J., Skarsgard E.D. Associated malformations and the "hidden mortality" of gastroschisis, *J Pediatr Surg* 2012; 47 (2):911-6).

It is allowed to include in the text numbered and entitled figures and tables. The figures will be compulsory in TIFF or JPEG format, having acceptable quality (300 dpi resolution). The articles must be submitted by e-mail. A compulsory article review of a recognized specialist in the field is required to be submitted to the editorial board. No more than 2 papers from each of the first authors are allowed for publication. Articles that do not meet the above-mentioned requirements will be returned to the authors for the necessary changes.

***The registration will be online*** ([www.sncprm.info.md](http://www.sncprm.info.md))

***All the fees will be paid on the day of registration.***

*Participation fee* – €100; residents – €50

*Gala dinner* – €35

**Location:** 93, Burebista Street, MD2062, Chisinau,  
Republic of Moldova

**All papers and information about conference you can find on: [www.sncprm.info.md](http://www.sncprm.info.md)**



## History



- For the first time the name "Chisinau" is dated at July 17, 1436.
- Chisinau is called "The White Stone Town". That surname comes from the abundance of buildings built of limestone.
- Chisinau was given the status of a town in 1812 (7 thousand people) and became the administrative centre (capital) of the Basarabia region in 1818, with 18 thousand people.
- Chisinau does not appear on the oldest maps of Moldova, such as Reicherstorf's map of 1541, while cities such as Orhei, Tighina, Lapusna and Soroca are found on these maps.

## Education and culture



- The first public town library was opened in 1832.
- The first higher education institution in Basarabia was the Učitel'ský Institute (1915), and in Moldova - the "Ion Creanga" Pedagogical University, opened in Chisinau in 1940.
- There are 149 schools of primary and secondary general education (gymnasiums and lyceums) in Chisinau.
- Secondary and post-secondary technical education institutions - 29
- Universities - 25
- Public Libraries - 49
- Houses of Culture - 25
- Theatres (professional) - 17
- 543 sports constructions (stadiums, sports halls, swimming pools, etc.)
- Museums - 12 (over 335 thousand visitors in 2017)



## Monuments



- There are 300 monuments, busts and commemorative plaques in Chisinau.
- The Monument of Stefan cel Mare si Sfint in the Public Garden was installed on April 29, 1928
- The oldest monument in Chisinau is the bust of Alexander Pushkin (1885).
- The Classics Alley was inaugurated on April 29, 1958, at the initiative of the Writers Union.
- The highest monument in Chisinau is the monument "Sergei Lazo" - 7.5 m, and the smallest one is the bronze statuette of the "Little Prince" from the Valea Morilor Park - 11 cm.



## Diplomatic missions and international organizations

- There are 39 embassies and consulates of different states in Chisinau.
- The headquarters of over 30 international organizations (UNICEF, UN, OSCE, PEACE CORPS, USAID, etc.) are situated in Chisinau.

## НОВИНИ ПАЦІЄНТСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ

### ГЛОБАЛЬНИЙ АЛЬЯНС ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ (GLANCE)

Згідно зі Всесвітньою організацією охорони здоров'я, новонароджені діти, які народжуються надто рано, надто маленькими або надто хворими, мають найвищий рівень ризику смерті або інвалідності.

Тісна співпраця з потужними пацієнтсько-батьківськими спільнотами може суттєво допомогти з цими викликами й успішно покращувати здоров'я матері й дитини у довгостроковій перспективі.

Європейська фундація допомоги новонародженим дітям (EFCNI) наразі уже підтримує високоуспішну міжнародну спільноту батьківських та пацієнтських організацій, куди входять і представники Української спільноти батьків «Ранні пташки».

Однак і досі представництво та захист прав пацієнта обмежені кордонами країн або ж континентів, і немає автентичного глобального пацієнтського голосу, що звучав би від імені малюків із проблемами зі здоров'ям.

Саме цю ситуацію Глобальний альянс допомоги новонародженим (GLANCE) прагне змінити на краще. Адже кожне життя немовлят важливе не залежно від континенту, країни або інших факторів.

GLANCE - це глобальна мережа, заснована та очолювана EFCNI, яка представляє глобальну спільноту батьківських та пацієнтських організацій.

Тут об'єднуються разом міжнародні експерти з охорони здоров'я, науковці та інші важливі зацікавлені представники різноманітних сфер для досягнення спільних цілей:

- покращення здоров'я новонароджених дітей і матерів у всьому світі;
- забезпечення дбайливого виходжування у різноманітних лікарняних умовах;
- уможливлення для кожної дівчини, жінки і кожного з батьків робити усвідомлений вибір і приймати свідомі рішення.

З організаційної точки зору діяльність GLANCE підтримується географічно різноманітним і мультидисциплінарним Керівним комітетом, Консультативною радою та спеціально створеними робочими групами, а також іншими партнерами, як-от науковими спільнотами та глобальними неприбутковими громадськими організаціями. Тут радо приймають нові професійні та профільні групи у ряди партнерів.

GLANCE працює заради захисту права кожної дівчини та жінки на самовизначення. У рамках діяльності GLANCE підтримує розвиток та поширення знань, необхідних вагітним жінкам та їхнім партнерам, і вимагає високоякісної медичної допомоги для всіх жінок репродуктивного віку.

Організація пропагує надання оптимального

лікування та догляду усім госпіталізованим малюкам і вимагає залучення батьків до процедур з догляду та виходжування.

Також GLANCE зосереджує увагу на катамнестичному спостереженні та медичному догляді за малюками після їхньої виписки з лікарні.

У рамках глобальних інформаційних кампаній, які проводить GLANCE, Альянс звертає увагу на проблеми нерівності та суттєвих відмінностей в закладах охорони здоров'я та їх політиках. Адже інколи одна лікарня займається покращенням розробленого меню для батьків, які перебувають у відділенні виходжування, поки в іншій лікарні бракує базових медичних засобів для реанімаційних заходів. І така ситуація може бути навіть в одній країні.

Спільнота GLANCE очолює глобальні інформаційно-просвітницькі ініціативи, створює належний рівень обізнаності про потреби малюків та їхніх сімей і залучає до конструктивного діалогу керівні органи, що ухвалюють політичні рішення, та інші зацікавлені сторони та інституції.

GLANCE виступає за залучення пацієнта і суспільства, а також за партнерство з пацієнтом у дослідницьких проектах і підкреслює потребу в інвестиціях у наукові дослідження. Експерти проекту вважають, що збір детальної та доступної інформації є одним із ключових факторів для безперервного моніторингу, оцінки потреб та покращення здоров'я новонароджених дітей і матерів.

GLANCE підтримує усі відповідні цільові групи в поглибленні їхніх знань шляхом надання зрозумілої та доступної інформації та пропозицій високоякісного навчання для батьків та опікунів, незалежно від умов і обставин.

Розширення можливостей національних батьківських організацій через заходи нетворкінгу, спеціалізоване навчання та освітні семінари сприяє підсиленню діалогу, а відтак і покращенню надання підтримки батькам, які перебувають на виходжуванні.

Альянс закликає всі зацікавлені сторони по всьому світу, а також вас, перетворити цю ініціативу в істинно всеохоплюючу та глобальну.

Стати частиною GLANCE і підтримати візію, яка полягає в тому, щоб надати кожній новонародженій дитині можливість отримати найкращий старт в житті – можна вже сьогодні.

<https://www.glance-network.org/>

**Олександра Балясна**

Членкиня Консультативної Ради GLANCE  
Голова ГО «Ранні пташки»



## НЕКРОЛОГ / НЕКРОЛОГ



**10 серпня 2020 року  
на вісімдесят третьому році життя перестало  
битися серце Хірурга з великої літери, за-  
сновника неонатальної хірургії в Україні,  
лауреата державної премії УССР, доцента  
кафедри дитячої хірургії  
ДАНЬШИНА Тимура Івановича**

Народився Тимур Іванович 18 жовтня 1937 року в селищі Білі Береги Брянського області. У 1955 році закінчив середню школу № 1 міста Дніпропетровська.

З 1956 по 1959 роки проходив військову службу в Збройних Силах Союзу ССР.

У 1960 році вступив до лікувального факультету Дніпропетровського медичного інституту, який закінчив в 1966 році. За розподілом протягом трьох років працював хірургом в Новосьолівській дільничній лікарні Дніпропетровської області. Більше п'ятдесяти років працював лікарем хірургом, виконував надскладні оперативні втручання, займався експериментальною науковою роботою, являвся ініціатором створення першого відділення хірургії новонароджених в Україні.

З 14 січня 1973 року почав працювати в НДСЛ «Охматдит» МОЗ України (на той час назва лікарні була – Спеціалізована дитяча клінічна лікарня № 14 м. Києва).

серпня 1975 р. – асистент кафедри дитячої хірургії КМІ.

З грудня 1985 – доцент кафедри дитячої хірургії НМУ ім. О.О.Богомольця. Захистив кандидатську дисертацію на тему «Хірургічне лікування аневризми внутрішніх яремних вен».

Активно займався науковою та експериментальною діяльністю в області дитячої хірургії, автор 123 наукових робіт та 8 авторських винаходів.

За наукову роботу «Теоретична розробка нових біодеструктивних полімерів медичного призначення. Їх експериментальну перевірку, створення технології виробництва та впровадження в клініку» удостоєний Державної премії УССР в області науки та техніки в 1982 році.

Ми завжди будемо пам'ятати його життя, професійні здобутки та людські якості. Фундаментальна академічна школа в області дитячої хірургії, заснована Т.І. Даньшиним в НДСЛ «Охматдит», буде його життєвою спадщиною.

Незважаючи на свої наукові заслуги, Тимур Іванович був добросердечним, щирим, завжди надійним та готовим допомогти колегам, співробітникам та членам їх сімей.

Тимур Іванович назавжди залишиться в наших серцях.

---

---

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ  
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ  
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»  
2021 рік**

**Розділи журналу:**

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
  - Неонатологія;
  - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
  - Неонатальна хірургія;
  - Перинатальна медицина;
  - Педіатрія;
  - Медична генетика;
  - Клінічна фармакологія;
  - Фізіологія і патофізіологія;
  - Морфологія і патоморфологія;
  - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

**До статті додаються:**

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською, російською та англійською мовами).
  - Прізвище, Ім'я, По-батькові
  - наукова ступінь, вчене звання
  - місце роботи, посада
  - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
  - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
  - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
  - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
  - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
  - Висновок з біоетичної експертизи;
  - Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
  - Декларація про відсутність плагіату.
  - Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Структура статті**

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською/російською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovyuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською та російською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтер-

вал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

**Важливо!** Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською, російською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovyuk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змі-



---

---

ное попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

#### **Положення про авторські права**

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі; - пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. [Http://www.icmje.org/](http://www.icmje.org/))

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

**Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:**

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:**

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

**Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»:** 89773.

---

**ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)**

*Сфера застосування – медицина та фізичні науки*

**Цитування в тексті**

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

**Парафраз.** Не береться в лапки.

**Цитата всередині рядка.** Береться в лапки.

**Блокова цитата** (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).

Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

**1) порядковий номер у круглих дужках: (1);**

**2) порядковий номер у квадратних дужках: [1];**

**3) порядковий надрядковий цифровий індекс: <sup>1</sup>.**

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

**Наприклад:**

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс<sup>1</sup>

**Наприклад:**

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.<sup>2</sup>

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у 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".<sup>1(c23)</sup>

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

**Наприклад:**

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies <sup>1,5-7</sup> have suggested that...

**Упорядкування списку використаних джерел**

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

## Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англomовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU\\_3582\\_2013.pdf<sup>1</sup>](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf<sup>1</sup)

	СХЕМА	ПРИКЛАД
СТАТТЯ З ЖУРНАЛУ (1-6 АВТОРІВ)	ПРИЗВИЩЕ1 ІНІЦІАЛИ1, ПРИЗВИЩЕ2 ІНІЦІАЛИ2, ПРИЗВИЩЕ3 ІНІЦІАЛИ3, ПРИЗВИЩЕ4 ІНІЦІАЛИ4, ПРИЗВИЩЕ5 ІНІЦІАЛИ5, ПРИЗВИЩЕ6 ІНІЦІАЛИ6. НАЗВА СТАТТІ. НАЗВА ЖУРНАЛУ. ДАТА ПУБЛІКАЦІЇ; НОМЕР ТОМУ(НОМЕР ВИПУСКУ): СТОРІНКОВИЙ ІНТЕРВАЛ.	PETITTI DV, 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)	ПРИЗВИЩЕ1 ІНІЦІАЛИ1, ПРИЗВИЩЕ2 ІНІЦІАЛИ2, ПРИЗВИЩЕ3 ІНІЦІАЛИ3, ПРИЗВИЩЕ4 ІНІЦІАЛИ4, ПРИЗВИЩЕ5 ІНІЦІАЛИ5, ПРИЗВИЩЕ6 ІНІЦІАЛИ6, ТА ІН. НАЗВА СТАТТІ. НАЗВА ЖУРНАЛУ. ДАТА ПУБЛІКАЦІЇ; НОМЕР ТОМУ(НОМЕР ВИПУСКУ): СТОРІНКОВИЙ ІНТЕРВАЛ.	HALLAL AH, AMORTEGUEI JD, JEROUKHI MOV IM, CASILLAS J, SCHULMAN CI, MANNING RJ, ETAL. MAGNETIC RESONANCE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY ACCURATELY DETECTS COMMON BILE DUCT STONES IN RESOLVING GALLSTONE PANCREATITIS. JAM COLL SURG. 2005 JUN 12;200(6):869- 75.  БАТУРИН СА, ДЬЯЧЕНКО НХ, ЛОЖКІН РН, ІЛЬЧЕНКО АС, КУР'ЯТА ЛД, ШУМКО ВГ, ТА ІН. РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВІДКЛАДАННЯ САЖИ У ФІЛЬТРИ ВІДПРАЦЬОВАНИХ ГАЗІВ АВТОМОБІЛЯ. ВІСНИК ЖДТУ. СЕР.: ТЕХН. НАУКИ. 2013 ГРУД 18;4(67):75-9.  BATURYN SA, DIACHENKO NKH, LOZHKIN RN, ILCHENKO AS, KURIATA LD, SHUMKO VH, ETAL. ROZROBKAMATEMATYCHNOI MODELI VIDKLADANNIA SAZHIIU FILTRIVIDPRATSOVANYKH NAZIV AVTOMOBILIA. VISNYK ZHDTU. SER.: TEKH. NAUKY. 2013 HRUD 18;4(67):75-9.
СТАТТЯ З ЖУРНАЛУ (ОНЛАЙН)	ПРИЗВИЩЕ ІНІЦІАЛИ. НАЗВА СТАТТІ. НАЗВА ЖУРНАЛУ [ІНТЕРНЕТ]. ДАТА ПУБЛІКАЦІЇ [ДАТА ЦИТУВАННЯ]; НОМЕР ТОМУ(НОМЕР ВИПУСКУ): СТОРІНКОВИЙ ІНТЕРВАЛ. ДОСТУПНО: URL DOI	STOCKHAUSEN L, TURALES. 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  ПОЛЬЩИКОВ 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	ПРИЗВИЩЕ ІНІЦІАЛИ. НАЗВА КНИГИ. НОМЕР ВИДАННЯ*. МІСЦЕ ВИДАННЯ: ВИДАВЕЦЬ; РІК ВИДАННЯ. КІЛЬКІСТЬ СТОРІНОК.  *ЯКЩО НЕ ПЕРШЕ	CARLSON BM. HUMAN EMBRYOLOGY AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY. 4TH ED. ST. LOUIS: MOSBY; 2009. 541 P.  ВЕНТЦЕЛЬ ЕС. СИСТЕМИ ОБРОБКИ ІНФОРМАЦІЇ. КИЇВ: ПОЛІТЕХНІКА; 1992. 552 С.  VENTTSEL ES. SYSTEMY OBROVKY INFORMATSII. KYIV: POLITEKHNIKA; 1992. 552 S.

**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):	ПРИЗВИЩЕ ІНІЦІАЛИ. НАЗВА МАТЕРІАЛУ. В: НАЗВА КОНФЕРЕНЦІЇ [ІНТЕР- НЕТ]; ДАТА КОНФЕРЕНЦІЇ; МІСЦЕ КОНФЕРЕНЦІЇ. МІСЦЕ ВИДАННЯ: ВИДАВЕЦЬ; ДАТА ВИДАННЯ [ЦИТОВАНО ДАТА]; СТОРІНКОВИЙ ІНТЕРВАЛ. ДОСТУПНО: URL АБО НАЗВА БД.  АБО  ПРИЗВИЩЕ РЕДАКТОРА ІНІЦІАЛИ, РЕДАКТОР. НАЗВА ВИДАННЯ [ІНТЕРНЕТ]. МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ НАЗВА; ДАТА КОНФЕРЕНЦІЇ; МІС- ЦЕ КОНФЕРЕНЦІЇ. МІСЦЕ ВИДАННЯ: ВИДАВЕЦЬ; [ЦИ- ТОВАНО 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.INFOFORMIT.COM.AU/DOCUMENTSUMMARY; DN=203435761811048; RES=IELHEA  АБРАМОВ ДО. ФІНАНСОВІ МЕХАНІЗМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РЕАЛІЗАЦІЇ ПОРТФЕЛЮ ІННОВАЦІЙНИХ ПРОЕКТІВ ПІДПРИЄМСТВ УКРАЇНИ. В: МАТЕРІАЛИ VI ВСЕУКР. НАУК.-ПРАКТ. КОНФ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО УПРАВЛІННЯ ПІДПРИЄМСТВОМ [ІНТЕРНЕТ]; 2015 КВІТ 15-17; КИЇВ. КИЇВ: НТУУ «КПІ»; 2015 [ЦИТОВАНО 2016 СІЧ 20]; С. 15-20. ДОСТУПНО: HTTP://SIT.NUOU.ORG.UA/ARTICLE/VIEW/3721 0  BASHOOK PG, MILLER SH, PARBOOSINGH J, HOROWITZ SD, EDITORS. CREDENTIALING PHYSICIANS 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)	ПРИЗВИЩЕ ІНІЦІАЛИ АБО НАЗВА ОРГАНІЗАЦІЇ. НАЗВА СТОРІНКИ [ІНТЕРНЕТ]. МІСЦЕ ВИДАННЯ: ВИДАВЕЦЬ; ДАТА АБО РІК ВИДАННЯ [ОБНОВЛЕНА 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 [ОБНОВЛЕНА 2016 СІЧ 10; ЦИТОВАНО 2016 СІЧ 20]. ДОСТУПНО: HTTP://JOURNALS.URAN.UA/
УРЯДОВІ ТА ТЕХНІЧНІ ЗВІТИ (ДРУК)	ПРИЗВИЩЕ 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.  NELINYEN. VYSOKOVYBIRNI REZONANSNO-TUNELNI KRISTALOPODIBNI PRYSTROIOBROBKY SYHNALIV. KYIV: NTUU "KPI"; 2011. 119 S. D/B №2332-P.
УРЯДОВІ ТА ТЕХНІЧНІ ЗВІТИ РОБОТИ (ОНЛАЙН)	ПРИЗВИЩЕ ІНІЦІАЛИ. НАЗВА ЗВІТУ [ІНТЕРНЕТ]. МІСЦЕ ВИДАННЯ: ВИДАВЕЦЬ; ДАТА ВИДАННЯ [ЦИТОВАНО ДАТА]. КІЛЬКІСТЬ СТОРІНОК. НОМЕР ЗВІТУ. ДОСТУПНО: URL DOI	LIZ, ZEKIR, HILDERL, 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	ПРИЗВИЩЕ ВІНАХІДНИКА ІНІЦІАЛИ, ВІНАХІДНИК; НАЗВА ПАТЕНТОВЛАСНИКА, ПАТЕНТОВЛАСНИК. НАЗВА ВІНАХОДУ. 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, ВІНАХІДНИКИ; ДОНЕЦЬКИЙ БОТАНІЧНИЙ САД НАН УКРАЇНИ, ПАТЕНТОВЛАСНИК. СПОСІБ ВИКОРИСТАННЯ ГАЛОФІТІВ ДЛЯ ДЕМІНЕРАЛІЗАЦІЇ ЕДАФОТОПІВ ТЕХНОГЕННИХ ЗЕМЕЛЬ. ПАТЕНТ УКРАЇНИ № 83384. 2013 ВЕР 10.  HLUKHOV OZ, KHARKHOTANI, AHUROVA IV, PROKHOROVASI, VYNAKHIDNYKY; DONETSKY BOTANICHNY SAD NAN UKRAINY, PATENTOVLASNYK. SPOSB VYKORYSTANNIA HALOFITIV DLIA DEMINERALIZATSII EDAFOTOPIV TEKHNOHENNYKH ZEMEL. PATENT UKAINY № 83384. 2013 VER 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. – Київ: УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

---

---

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ  
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ  
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»  
2021 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, состоявшейся и те, что планируются).
- Последипломное образование.
- Очерки об истории специальности.

Для публикации принимаются статьи на украинском, русском и английском языках объемом до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.), лекции, обзорные статьи - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилеи) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

**К статье прилагаются:**

- Рукопись статьи и реферата статьи в распечатанном виде.
  - Электронный вариант статьи и реферата статьи.
  - Сведения об авторе (соавторах) статьи (на русском, украинском и английском языках).
    - Фамилия, Имя, Отчество
    - научная степень, ученое звание
    - место работы, должность
    - контактные данные: почтовый адрес, контактный номер телефона, e-mail
    - унифицированный международный идентификатор субъектов научной деятельности (ученых) ORCID <http://orcid.org/>
    - авторский идентификатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
    - авторский идентификатор Author ID (Scopus) при наличии
    - электронное фото автора / авторов статьи.
  - Официальное направление установленного образца, с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
    - Вывод о биоэтической экспертизе.
    - Декларация об отсутствии / наличии конфликта интересов.
    - Декларация об отсутствии плагиата.
    - Два экземпляра Договора на передачу неисключительного имущественного права на использование научного произведения, подписанные автором (соавторами).
- Формы для заполнения в формате PDF представлены на официальном web-сайте журнала <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Структура статьи**

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен на украинском, русском и английском языках. Фамилии авторов целесообразно указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovyuk.ua/services/translit.php>, паспортная транслитерация). Важно указывать официально принятое название организации, где выполнена работа.

2. Расширенное резюме на украинском, русском и английском языках, не более 2 печатных страниц (название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город, страна и краткая информация о материале рукописи: введение, цель, материалы и методы, результаты исследования, выводы). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше).

Важно! Расширенное авторское резюме статьи является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и наукометрических базах данных, в которых индексируется журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, по которым читателю должна быть понятна суть проведенного исследования. В соответствии с этим читатель определяет, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации. Тексты резюме должны быть аутентичными.

Опубликованное резюме будет доступно на сайте Open Journal Systems (OJS) и в электронной базе 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.slovnyk.ua/se/rvices/translit.php>

Пример системы автоматической транслитерации источников на русском языке на сайте: <http://www.translit.ru>

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

Статья должна быть выверена орфографически и стилистически. Редакция оставляет за собой право исправления терминологических и стилистических ошибок, устранения иллюстраций, не имеющих прямого отношения к тексту статьи; сокращения текста статьи.

Статьи, присланные авторам для коррекции, в том числе, при неправильном оформлении списка литературы, необходимо вернуть в редакцию не позднее 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки изменяет предварительную дату её поступления с повторной регистрацией.

Материалы, оформленные с нарушениями требований биоэтической экспертизы, некорректные по содержанию, с грубыми статистическими ошибками, не подлежащими коррекции, возвращаются авторам. В случае отказа в публикации статьи автору отправляется мотивированное письмо. Экземпляр статьи остается в архиве редакции в электронном виде.

Следуя этическим нормам, автор несёт ответственность за то, что представленная рукопись является оригинальным, ранее не опубликованным трудом, и не представлена для публикации в другие издания.

В списке авторов перечислены только те, кто в соответствии с этическими нормами академического сообщества могут считаться авторами.

Редакция журнала осуществляет редактирование и перевод полного текста статьи/ расширенного резюме для сайта Open Journal Systems (OJS) с языка оригинала на английский язык профессиональным переводчиком по индивидуальному заказу автора.

#### **Положение об авторских правах**

**Авторы, публикуются в этом журнале, соглашаются со следующими условиями:**

1. Авторы оставляют за собой право на авторство своей работы и передают журналу право первой публика-

---

---

ции данной работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим лицам свободно распространять опубликованную работу с обязательной ссылкой на авторов оригинальной работы и первой публикации работы в этом журнале.

2. Авторы имеют право заключать самостоятельные дополнительные соглашения по неэксклюзивному распространению работы в том виде, в котором она была опубликована этим журналом (например, размещать работу в электронном хранилище учреждения или публиковать в составе монографии), при условии сохранения ссылки на первую публикацию работы в этом журнале.

3. Политика журнала позволяет и поощряет размещения авторами в сети Интернет (например, в хранилищах учреждений или на личных веб-сайтах) рукописи работы (препринта) как до подачи данной рукописи в редакцию, так и во время её редакционной обработки, поскольку это способствует продуктивной научной дискуссии и положительно сказывается на оперативности и динамике цитирования опубликованной работы (див. The Effect of Open Access).

Авторы статьи несут персональную ответственность за раскрытие всех финансовых и личных отношений с учётом вероятного конфликта интересов.

При подаче статьи указываются:

- источники поддержки работы, в т.ч. имена спонсоров, а также объяснения роли данных источников, если таковые имеются (составление дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, составление отчета и принятие решения о представлении материала для публикации) либо заявление о том, что источников поддержки не было либо они не принимали такого участия;

- пояснение характера и степени доступа авторов к результатам публикуемых исследований, в т.ч., является ли доступ постоянным.

Публикационная этика журнала соответствует положению «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, подготовке и редактированию биомедицинских публикаций» Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

После выхода номера журнала автор статьи или авторский коллектив (по первому автору) получает 1 экземпляр журнала почтовым переводом.

**Электронная версия номеров журнала представлена на официальном web-сайте:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный сайт журнала:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua).

**Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:**

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

**Переписка по вопросам издательской деятельности:**

**Контактный адрес:**

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

Театральная площадь, 2; г.Черновцы, 58002. Украина

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Контактный телефон:** +38 (050) 6189959

**Подписной индекс журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»:** 89773.



---

---

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT  
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL  
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»  
2021**

**Chapters of the journal:**

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
  - Results of theses and scientific-research works:
    - Neonatology
    - Resuscitation and intensive care of newborns
    - Neonatal surgery
    - Perinatal medicine
    - Pediatrics
    - Medical genetics
    - Clinical pharmacology
    - Physiology and pathophysiology
    - Pathomorphology
    - Ethics, deontology, perinatal psychology
  - Clinical lectures
  - Review articles
  - News of evidence-based medicine=
- Discussion club
- Practical cases
  - Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
  - News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
  - Postgraduate education of physicians
  - Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian and Russian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

**The article is supplied with:**

- The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
- Electronic version of the article and abstract of the article.
- Information about the author (co-authors) of the article (in Russian, Ukrainian and English).
  - Full Name
  - academic degree, academic rank
  - place of work, position
  - contact details: postal address, contact phone number, e-mail
  - provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID <http://orcid.org/>
  - author's identifier Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
  - author's identifier Author ID (Scopus) if available
  - electronic photo of the author / authors of the article.
- Official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed.
- Conclusion on bioethical expertise.
- Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
- Declaration on the absence of plagiarism.
- Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

**Structure of the article**

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian, Russian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins - 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

---

3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

### **Regulations concerning copyright**

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in

---

---

Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

**Electronic version of the journal available on the official web-site:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:**

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua).

**Contact phone number of the editor-in-chief of web-site:** +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

**Correspondence concerning publishing activities:**

**Mailing address:**

Hodovanets Yulia, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Contact phone:** +38 (050) 6189959

**Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»:** 89773.

---

---

Коректор літературного тексту – Стахова Т.С.  
Редагування бібліографічних посилань – Ширенкова А.О.  
Редагування англійського тексту – Голота Т.В.  
Дизайн – Вашуленко Н.П.  
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 20.09.2020 р.  
Формат 64X90/9.  
Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.  
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 17.0 Тираж 500 пр.  
Вартість журналу 55 грн.

Віддруковано: ТОВ "ПРИНТ МЕДІА".  
03142, м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, 4  
тел.: (044) 456-19-82  
факс.: (044) 456-19-86

Видавництво «КЖД «Софія» Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.