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

89773

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

# NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

Т.XI, № 2(40), 2021

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021

Буковинський державний медичний університет МОЗ України
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

ТОМ XI, №2(40), 2021
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021**

# 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 КВ №18106-6906Р від 2.09.2011 р.

Засновники: 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 Мін'юсті 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, CiteFactor.**

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

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

**Key title: Neonatologìâ, hìrurgìâ ta perinatal′na medicina (Onl ine)**
**Abbreviated key title: Neonatol. hìr. perinat. med. (Online)**

**ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР**

**Бойчук Тарас Миколайович** – д.мед.н., професор, ректор Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

**ШЕФ-РЕДАКТОР**

**Знаменська Тетяна Костянтинівна**
і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», 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 Буковинського державного медичного університету МОЗ УкраїниУ, спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

**Юзько Олександр Михайлович** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

**Горбатюк Ольга Михайлівна** – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України 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)

**Гречаніна 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 НАМН 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 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Педіатрія" (м.Чернівці, Україна)

**Македонський І.О.** - д.мед.н., професор, директор Медичного центру матері та дитини ім. Руднєва, професор кафедри клінічної лабораторної дагностики 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 – **Лосєв О.О.**, д.мед.н., професор (м. Одеса, Україна)
педіатрія – **Сорокман Т.В.**, д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)
акушерство та гінекологія – **Кравченко О.В., д.мед.н.**, професор (м.Чернівці, Україна)
пренатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.мед.н., професор (м.Київ, Україна)

**Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" Т.X, №2(40), 2021**

**Бабінцева А.Г.** - д.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (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 Буковинського державного медичного університету МОЗ України (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)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна 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)
Конопліцький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосєв 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 Є.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

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

**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)
Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

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



*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради*
*Буковинського державного медичного університету*
*Протокол №10 від 23 червня 2021 року*

## НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

**Редакційно-видавничий відділ**
**Буковинського державного медичного університету МОЗ України**
**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:** Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
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/
Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м Чернівці, Україна),
**web-сайт:** http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal
Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,
державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.
Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються
в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій»
Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів
(InternationalCommitteeofMedicalJournalEditors (ICMJE): http://www.icmje.org/



CC BY

# *Шановні колеги!*

*Наша професія дуже складна й важлива, потребує значних зусиль, навичок і витримки, оскільки ми з Вами щоденно причетні до народження нового життя!*

*У День медичного працівника 20 червня 2021 року ми маємо чудову нагоду подякувати Вам, шановні неонатологи, педіатри, акушери-гінекологи, дитячі анестезіологи, хірурги, медичні генетики та інші колеги лікарі, а також, медичні сестри і молодший медичний персонал неонатологічних відділень пологових будинків, перинатальних центрів і дитячих лікарень за Ваш безцінний труд!*

*З нагоди нашого професійного свята – Дня медичного працівника, прийміть, шановні колеги, сердечну подяку за Вашу віддану працю, професійність, безмежне милосердя, високу моральність та лікарську честь!*

*Хай усе, що зроблене з душею й натхненням, повертається до Вас сторицею! Нехай кожна мить життя радує своєю неповторністю!*

*Вітаємо Вас зі світлим православним святом – Святою Трійцею! Нехай Отець, Син і Святий Дух оберігають кожну родину, приносячи в будинок лише душевний спокій, міцне здоров'я та віру в краще майбутнє!*

*Головний редактор*
*д.мед.н., професор, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету*
***Бойчук Тарас Миколайович***

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

## ЗМІСТ

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ ТА ДІТЯМ ГРУДНОГО ВІКУ


*О.С. Рубіна, Я.М. Кулик, О.А. Моравська, К.Т. Берцун, Р.О. Гомон*
ПРОФІЛЬ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІТЕЙ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ, КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД.....5
*І.С. Домітращук, Л.В. Мельничук*
ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ РОБОТИ ЗАКЛАДІВ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ.....12


## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

### НЕОНАТОЛОГІЯ


*А.Ю. Цимбал, Ю.В. Котлова*
СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ЇХ МАТЕРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП.....17


### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ


*Н.С. Волошинович, А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, П.Ю. Токар*
ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ У ЖІНОК З ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЮ ТА БЕЗПЛІДДЯМ.....21
*А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, С.В. Коляндрецька, Н.С. Волошинович*
ВНУТРІШНЬОУТРОБНЕ ІНФІКУВАННЯ ПЛОДУ – РЕАЛІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ.....27


## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ


*О.Д. Фофанов, В.О. Фофанов, А.П. Юрцева*
РІДКІСНІ КОЛОРЕКТАЛЬНІ МАЛЬФОРМАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....33
*І.О. Анікін1, В.І. Снісарь*
БЕЗПЕКА ТА ЯКІСТЬ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ЛІПІДІВ ДЛЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ: СУЧАСНІ ЗНАННЯ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ (ЧАСТИНА І) .....41


## РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ


*Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова*
ЧИ Є МАЙБУТНЕ У ПРОБІОТИКІВ В НЕОНАТОЛОГІЇ? (АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДАНИХ, ЧАСТИНА 1).....53


## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ


*В.І. Похилько, Є.М. Гриценко, Н.М. Адамчук, Ю.І. Чернявська, О.Ю. Бодулєв*
ТРИХОБЕЗОАРИ У ДІТЕЙ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ.....60
*І.В. Ластівка, А.Г. Бабінцева, В.В. Анцупова, А.І. Перижняк, І.В. Кошурба, Л.І. Брішевац*
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГЕМІФАЦІАЛЬНОЇ МІКРОСОМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОГО ХЛОПЧИКА ВІД МАТЕРІ З Z-21.....64

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....68


## CONTENTS

## CURRENT ISSUES OF THE ORGANIZATION MEDICAL CARE FOR NEWBORNS AND INFANTS


*O. Rubina, J.Kulik, O. Moravska, K. Bertsun, R. Homon*
PROFILE OF MALIGNANT IN CHILDREN OF VINNITSIA REGION, CLINICAL EXPERIENCE.....5
*I.S. Domytrachuk, L.V. Melnychuk*
PROBLEM ISSUES OF PREVENTIVE WORK OF PRIMARY CARE INSTITUTIONS.....12


## RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

### NEONATOLOGY


*A. Tsymbal, J. Kotlova*
CONDITION OF BONE MINERAL DENSITY IN NEWBORNS AND THEIR MOTHERS OF DIFFERENT AGE GROUPS.....17


### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY


*N. S. Voloshynovych, A. V. Semeniak, O. A. Andriyets, I. R. Nitsovych, P. Y. Tokar*
OPTIMIZATION WAYS OF THERAPEUTIC MEASURES IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL POLYPS AND INFERTILITY.....21
*A.V. Semeniak, O. A. Andriyets, I. R. Nitsovych, S. V. Koliandretska, N. S. Voloshynovych*
INTRAUTERINE FETAL INFECTION - THE REALITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT.....27


## ANALYTICAL REVIEWS


*O. D. Fofanov, V. O. Fofanov, A. P. Yurtseva*
RARE COLORECTAL MALFORMATIONS IN NEWBORNS. LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS.....33
*I. Anikin1, V. Snisar*
SAFETY AND QUALITY OF INTRAVENOUS LIPIDS FOR NEWBORNS: CURRENT KNOWLEDGE AND FUTURE PROSPECTS.....41


## RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION INTO THE PRACTICE OF NEONATOLOGY


*T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova*
DO PROBIOTICS HAVE ANY FUTURE IN NEONATOLOGY? (ANALYSIS OF THE LATEST DATA. PART I).....53


## CASES FROM PRACTICE


*V. Pokhylko, E. Grytsenko, N. Adamchuk, Yu. Cherniavska, O. Boduliev*
TRICHOBEZOARS IN CHILDREN ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASES.....60
*I. V. Lastivka, A. G. Babintseva, V. V. Antsupova, A. I. Peryzhniak, I. V. Koshurba, L. I. Brisevac*
THE CLINICAL CASE OF HEMIFACIAL MICROSOMIA IN THE NEWBORN BOY FROM MOTHER WITH Z-21.....64

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....68

# АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ ТА ДІТЯМ ГРУДНОГО ВІКУ / CURRENT ISSUES OF THE ORGANIZATION MEDICAL CARE FOR NEWBORNS AND INFANTS

**УДК: 616-087.5-051.31-056**
**DOI:10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.1**

## ПРОФІЛЬ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІТЕЙ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ, КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

***О.С. Рубіна[1], Я.М. Кулик[1], О.А. Моравська[2], К.Т. Берцун[2], Р.О. Гомон[2]***

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця, Україна)[1]
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради» (м. Вінниця, Україна)[2]

***Резюме***

***Вступ.*** *Структура онкологічної захворюваності дитячого населення має свої особливості. Більшість пухлин, що виникають в дитячому віці, мають ембріональне походження. Злоякісні новоутворення (ЗН) залишаються одним із найтяжчих захворювань дитячого віку. На даний час очевидно, що проведення заходів, спрямованих на зниження захворюваності й смертності від ЗН, поліпшення якості життя хворих онкологічного профілю неможливе без адекватного обліку й реєстрації цієї групи пацієнтів. Наведено структуру онкопатології у дітей різних вікових груп Вінницького регіону.*

***Мета дослідження.*** *Надати медико-статистичну оцінку злоякісних новоутворень у дітей Вінницької області та висвітлити досвід лікування новонародженої дитини з гігантською тератобластомою зовнішньо-внутрішньої локалізації та тератомою внутрішньої локалізації.*

***Результати дослідження.*** *Представлений профіль злоякісних новоутворень у дітей Вінницької області та описаний клінічний випадок гігантської тератобластоми зовнішньо-внутрішньої локалізації та тератоми внутрішньої локалізації.*

***Висновки.*** *Враховуючи складність анатомічної локалізації крижово-куприкової тератобластоми (ККТ), найбільш інформативним діагностичним методом є комп'ютерна томографія з контрастним підсиленням, яка дозволяє чітко визначити топографічне розташування пухлини та її відношення до оточуючих анатомічних структур. Раннє оперативне лікування ККТ, а саме видалення пухлини із куприком, є єдиною вірною та виправданою тактикою лікування.*

***Ключові слова:*** *новонароджена дитина; крижово-куприкова тератобластома.*

### Вступ

Злоякісні новоутворення (ЗН) залишаються одним із найтяжчих захворювань дитячого віку. Незважаючи на відносно невисоку частоту цієї патології, у розвинених країнах ЗН займають 2-ге місце в структурі смертності дітей, поступаючись тільки травмам і нещасним випадкам. Крім того, особам, яких вилікували від раку в дитячому віці, притаманний цілий спектр віддалених наслідків терапії, у тому числі, специфічна органна токсичність, порушення інтелектуального розвитку і репродуктивної функції. На даний час очевидно, що проведення заходів, спрямованих на зниження захворюваності й смертності від ЗН, поліпшення якості життя хворих онкологічного профілю неможливе без адекватного обліку й реєстрації цієї групи пацієнтів [1].

Структура онкологічної захворюваності дитячого населення має свої особливості. Більшість пухлин, що виникають в дитячому віці, мають ембріональне походження. Це робить малоінформативним аналіз дитячої онкологічної захворюваності на засадах нозологічного принципу з використанням звичної Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Проведено дослідження персоніфікованої інформації про хворих зі ЗН у дитячій (0-17 років) популяції України – всього 20 813 осіб (11 009 хлопчиків та 9804 дівчинки), які перебувають на обліку онкологічних закладів України. Встановлено, що захворюваність на ЗН дитячого населення України (0-17 років) за 15 років зросла на 32,8%, тобто щорічний приріст показника становив 2,2%. Рівень смертності від ЗН у дитячій популяції має слабковиражену тенденцію до зниження показника, що, ймовірно, зумовлена підвищенням ефективності лікувально-діагностичного процесу.

Вивчення рівня смертності дітей від ЗН показало, що найвищі показники реєструють у дітей обох статей віком до 1 року, при цьому смертність дівчаток у 1,5 рази вища, ніж хлопчиків. До віку 14 років відбувається зниження показника у

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

хлопчиків у 1,6 рази, у дівчаток – у 4,4 рази. У групі 15-19 років відмічають зростання показника смертності – незначне у хлопців та більш виражене у дівчат – майже удвічі.

Встановлено, що головну роль у формуванні дитячої захворюваності на рак відіграють лейкемії (25,2%), лімфоми (18,4%) та новоутворення ЦНС (14,4%). Значний внесок у структуру захворюваності роблять злоякісні епітеліальні новоутворення та злоякісні меланоми (11,0%), які переважно формуються за рахунок раку щитоподібної залози, злоякісних меланом та інших і неуточнених карцином. Наступні місця у структурі займають саркоми м'яких тканин (6,5%) та злоякісні пухлини кісток (5,6%); пухлини нирки (4,7%) та нейробластоми (4,2%). Слід зазначити, що не виявлено виражених гендерних відмінностей у структурі дитячої захворюваності, окрім пухлин зародкових клітин, трофобластичних пухлин та гонадних новоутворень, а також інших злоякісних епітеліальних новоутворень, питома вага яких у структурі ЗН дівчаток удвічі більша, ніж у хлопчиків.

## Мета дослідження

Надати медико-статистичну оцінку злоякісних новоутворень у дітей Вінницької області та висвітлити досвід лікування новонародженої дитини з гігантською тератобластомою зовнішньо-внутрішньої локалізації та тератомою внутрішньої локалізації.

## Матеріали і методи дослідження

Проведений аналіз медичних карт стаціонарного хворого ф.003/о 67 пацієнтів, які лікувались у Вінницькій обласній клінічній дитячій лікарні протягом 2013-2020 рр.: 13 історій хвороб пацієнтів віком 0-3 місяці і 54 – пацієнтів віком 1-17 р. відділення онкогематології ВОДКЛ. Морфологічні діагнози були стратифіковані згідно з Міжнародною класифікацією хвороб в онкології 3-го перегляду, надалі пухлини групувались згідно з Міжнародною класифікацією ЗН дитячого віку 3-го перегляду.

Представлено клінічний випадок успішного лікування гігантської тератобластоми зовнішньо-внутрішньої локалізації та тератоми внутрішньої локалізації у новонародженої дитини. Проведено передопераційну підготовку, оперативне лікування, післяопераційну хіміотерапію для забезпечення задовільного результату. Відповідно до рішення комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (Протокол №6 від 20.05.21р.) представлений матеріал може бути рекомендований до публікації.

## Результати та їх обговорення

Злоякісні новоутворення дітей 1 року життя – це гетерогенна група захворювань, до яких відносять: лейкози, пухлини ЦНС, пухлини периферичної нервової системи, злоякісні пухлини опорно-рухового апарату, пухлини нирок, тератогенні злоякісні новоутворення. Серед них значну частину займають нейробластоми 47%, ретинобластоми 17,0 %, саркома м'яких тканин 12%, пухлини ЦНС 9 %, лейкемія 8% і 7% припадає на всі інші новоутворення. У цій віковій категорії слід виділити в окрему групу злоякісні пухлини новонароджених. На даний момент ці пухлини у новонароджених є ще не досить вивченою проблемою, так як зазвичай їх розглядають як патологію дітей віком від 1 до 14 років, і не відокремлюють в окрему нозологічну групу. І з кожним роком все більше діагностують злоякісні новоутворення у дітей 1 року життя, тому важливим є подальше їх вивчення і розробка ефективних алгоритмів ранньої діагностики та методів лікування, так як відомо висока смертність у дітей з даними патологіями пов'язана з пізньою діагностикою і несвоєчасним лікуванням.

У дітей віком 1-3 роки на лімфоми, гемобластози та злоякісні пухлини органів сечовивідної системи припадає по 28,6%, а на новоутворення позаочеревинного простору – 14,2%. У дітей 3-6 років спостерігається наступне: гемобластози – 15,4%, лімфоми 23%, злоякісні пухлини нервової системи 46,2%, а на новоутворення органів сечовивідної системи припадає 15,4 %. У дітей 6-10 років злоякісні новоутворення органів сечовивідної системи становлять 25%, лімфоми також 25%, а от на меланому шкіри, злоякісні пухлини нервової системи, кісток і суглобових хрящів та гемобластози припадає по 12,5%. У дітей 10-14 років статистика наступна: по 13,4% припадає на злоякісні новоутворення нервової та жіночої статевої системи, 40% становлять лімфоми, а 33,2 % - гемобластози. У дітей віком 14-17 років на гемобластози, злоякісні новоутворення щитовидної залози, шкіри, кісток і суглобових хрящів випадає по 16,7%, а на лімфоми частота захворювання становить 33,2% [статвідділ КНП «ВОДКЛ ВОР»].

Наводимо клінічний випадок успішного лікування гігантської тератобластоми зовнішньо-внутрішньої локалізації та тератоми внутрішньої локалізації у новонародженої дитини. Проведено відповідну передопераційну підготовку, оперативне лікування, післяопераційну хіміотерапію для забезпечення задовільного результату.

Крижово-куприкова тератома (ККТ) найбільш часта ембріонально-клітинна екстрагонадальна пухлина у новонароджених, яка розвивається ще внутрішньоутробно, а клінічні прояви можуть з'явитись в будь якому віці [2, 3]. ККТ містить елементи всіх трьох зародкових листків (ектодерми, ендодерми, мезодерми) [4].

Мікроскопічно в більшості випадків визначаються добре диференційовані тканини. Основну частину ККТ складають тканини ектодермального походження, які включають в себе глію, судинне сплетення, гангліозні клітини, епідерміс із його похідними. Ендодермальний компонент має найменшу виразність, зазвичай це утворення, що нагадують кишкову трубку, рідше тканини щитоподібної залози, печінки, респіраторного тракту. Мезодермальний компонент в основному представлений жировою, сполучною, слизовою, рідше поперечково-смугастою та гладенькою м'язовими тканинами, ще рідше тканиною нирок та серця [4, 5].

Згідно до морфологічної класифікації F. Gonzalez-Crussi (1982) виділяють 3 види ККТ: зрілі, незрілі та злоякісні тератоми [6]. Американська Академія Педіатрії виділяє 4 типи ККТ за її локалізацією: тип I – переважають зовнішні по-

шкодження, пухлина вкрита шкірою з мінімальним пресакральним компонентом, виступає з ділянки промежини; тип II – переважає зовнішня пухлина зі значним пресакральним компонентом та розповсюдженням назовні; тип III – переважає сакральний компонент та зовнішнє розповсюдження; тип IV – пресакральна пухлина без зовнішнього компоненту.

Єдиний метод лікування ККТ хірургічний, який полягає у видаленні пухлини разом із куприком та пластикою м'язів тазового дна. При не видаленні куприка рецидиви пухлини спостерігаються в 40%. Терміни лікування визначаються клінічним перебігом захворювання, але чим раніше буде проведено видалення пухлини, тим краще прогноз. Це пов'язано з тим, шо ККТ, яка діагностована після 2-х місячного терміну має великий ризик малігнізації, який після 6 місячного віку досягає 80 %, унеможливлюючи одужання.

Особливу небезпеку для пацієнта являють ККТ великих розмірів, а також їх ускладнення (малігнізація, нагноєння, утворення тазових абсцесів та формування норицевих ходів) [7].

Хворий Р. народився 2016 р. з масою тіла 4300 гр. шляхом кесарського розтину в гестаційному віці 40 тижнів, довжиною тіла 51 см, з обводом голови 33 см, обводом грудної клітини 32 см, з оцінкою по шкалі Апгар 1 хв. – 7 балів, 5 хв. – 8 балів в спеціалізованому пологовому стаціонарі, наближеному до клініки дитячої хірургії. Матері 28 років, II вагітність, яка мала перебіг з анемією легкого ступеню на фоні ерозії шийки матки та наявністю гестаційних набряків. Обстеження матері на RW та ВІЛ – негативне. При УЗД плоду в терміні вагітності 33 тижні виявлено вроджену ваду розвитку – пухлину крижово-куприкової ділянки. Діагноз при народженні: Тератома крижово-куприкового відділу великих розмірів.

Через 21 годину після народження дитина переведена до дитячої обласної клінічної лікарні у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених з діагнозом: Тератома крижово-куприкового відділу гігантських розмірів (рис. 1).

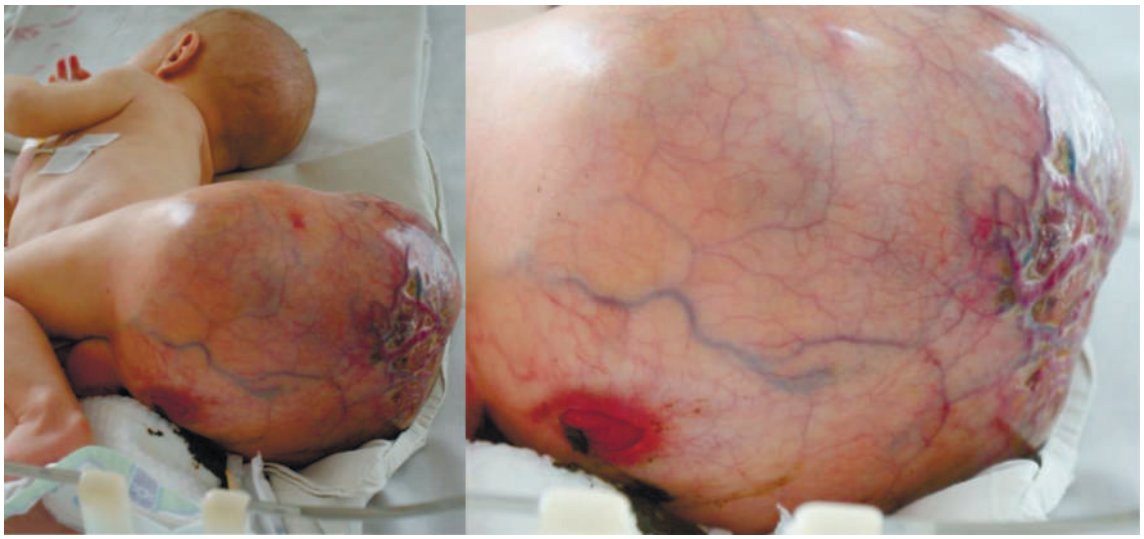

**Рис. 1. Хворий Р., вік 1 доба: А - загальний вигляд, В – пухлина**

Додаткові методи обстеження при госпіталізації: УЗД черевної порожнини – в порожнині малого тазу локуються множинні анехогенні ділянки різного діаметру в капсулі різної форми та щільності, гіперехогенні структури. Вміст утворення складається з множинних кістозних утворень різного діаметру та множинних гіпо- та ізоехогенних утворень неправильної форми, кровотік в утворенні простежується. Печінка не збільшена, однорідна ехогенність звичайна, судинна система не змінена, жовчний міхур скорочений, підшлункова залоза не збільшена, селезінка розмірами 42×28 мм однорідна, нирки без патології.

МСКТ черевної порожнини і порожнини малого тазу із внутрішньовенним контрастуванням 6 мл "Ультравист-300": виявляються утворення великих розмірів, що експансивно виступають за контур нижніх відділів спини та сідничної ділянки. Контур утворення рівний, чіткий. Внутрішня структура утворення не однорідна і представлена множинними ділянками зниження щільності (кістозні порожнини, що розділені септами). Загальні розміри утворення 18×14×13 см, виходить із крижового відділу хребта, який має ознаки вираженої девіації зовні. Хребці S1, S2, S3 без патологічних змін. Тіло S4 визначається фрагментарно. В куприковому каналі на рівні вищеперерахованих тіл хребців визначається розвинута сітка венозних судин, які розширені до 3 мм, а венозна сітка практично повністю виповнює хребцевий канал. Кровопостачання утворення здійснюється через ліву внутрішню здухвинну артерію. В структурі артерії визначаються ознаки вираженої неоваскулярізації у вигляді множинних звивистих артеріальних судин діаметром до 3 мм. Між лівими внутрішніми та зовнішніми здухвинними артеріями (на рівні проксимальних відділів) визначається анастомоз. Передній контур утворення щільно прилягає до задньої стінки прямої кишки, деформуючи її. Над- підгрушевидні отвори не змінені з обох сторін. Вільна рідина в черевній порожнині не визначається, лімфатичні вузли черевної порожнини і позаочеревинного простору не збільшені. Печінка нормальних розмірів, щільність паренхіми не змінена. Підшлункова залоза звичайної форми, розмірів, селезінка не збільшена, структура її однорідна (рис. 2).

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

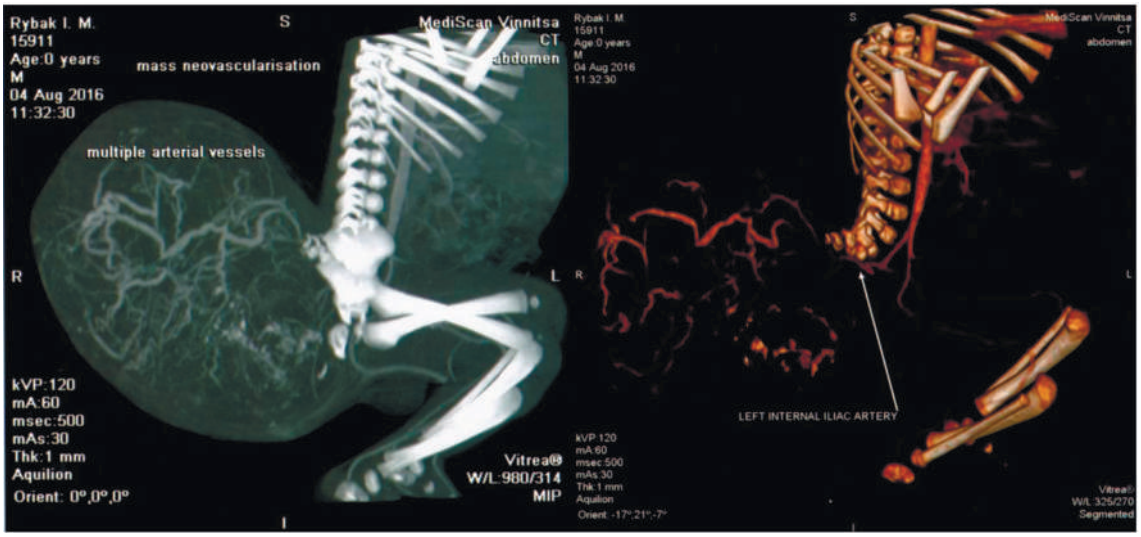


**Рис. 2. Хворий Р., МСКТ черевної порожнини і порожнини малого тазу із контрастним підсиленням**

Після передопераційної підготовки дитині у віці 13 діб було проведено оперативне втручання: видалення пухлини, пластика промежини та відхідниково-куприкової зв'язки. Маса видаленої пухлини 1700 гр. (рис. 3).

Гістологічне дослідження видаленого операційного матеріалу: незріла тератоїдна пухлина (тератобластома) I типу з наявністю ембріональної хрящової тканини, нейроглії, наявністю атипових залоз, незрілих клітин по типу ендокринних.

Згідно до клінічного протоколу лікування для герміногенних пухлин MAKEI розпочато хіміотерапію, блок хіміотерапії (цисплатин + етопозид).

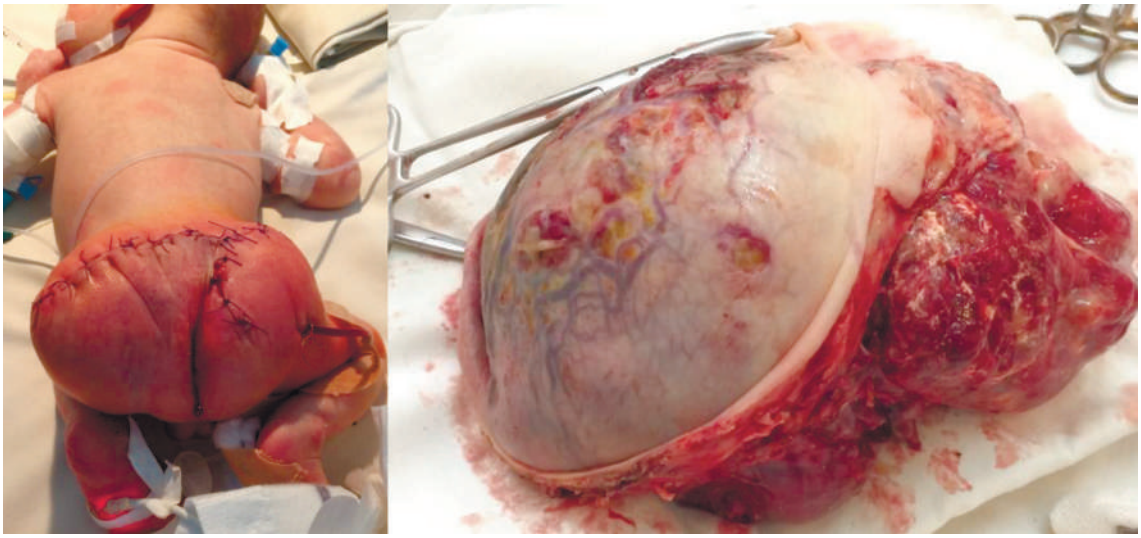

**Рис. 3. Хворий Р., А – заключний етап операції, В – видалена пухлина**

Після проведення II блоку хіміотерапії на контрольному УЗД в правій мезагастральній ділянці виявлено рідинне утворення з перетинкою розміром 24×13 мм в капсулі товщиною 2,5 мм. Діагностована ентерокістома.

Проведено оперативне втручання: видалення новоутворення та ілеоцекального кута (при ревізії черевної порожнини та в ділянці ілеоцекального кута виявлено 2 новоутворення розмірами 2,8×2,1 мм і 0,6×0,6 мм із власною брижею). При ревізії тонкої кишки до lig. duodenojejunalis виявлені лімфовузли розмірами від 0,4 до 0,6 см в діаметрі.

Гістологічне заключення новоутворення: видалена пухлина має будову порожнистого органу типу товстої кишки з гіпертрофованою та фіброзованою м'язовою стінкою, сплющеними криптами, вкритими епітелієм кишкового типу. Зі сторони серозної оболонки визначається ангіоматоз, а в товщі кишкової стінки залозисті утворення по типу залозистих ходів, покритих зсередини епітелієм кишкового типу.

Гістологічне заключення лімфатичного вузла: на фоні збереженої структури спостерігався фіброз та значний судинний компонент, ділянки збіднення лімфоїдної тканини з явищами лімфангіоматозу.

У динаміці проведено контрольну МСКТ черевної порожнини та порожнини малого тазу із внутрішньовенним контрастуванням 7 мл "Ультравист-300". На серії томограм патологічні утворення на рівні куприкової ділянки не визначаються.

В післяопераційному періоді додатково проведено 2 блоки хіміотерапії (цисплатин по 20 мг/м$^2$ в 1-5 дні + етопозид по 100 мг/м2 в 1-3 дні). Про-

ведення хіміотерапії ускладнювалося розвитком токсичної постхіміотерапевтичної ентеропатії, анемії, що потребували медикаментозної корекції.

На контрольному УЗД, після завершення 4-х блоків хіміотерапії, в нижній третині жовчного міхура локується ехогенне включення 9,5×4,6 мм з гіпоехогенною центральною частиною, Ø холедоха 1,8 мм.

Аналіз динаміки біохімічних показників в процесі лікування, проводився не тільки з визначенням їх абсолютних величин, але і з прогностичною метою до та після операції (табл.).

**Таблиця**

**Динаміка біохімічних показників в процесі лікування**

| Визначення показника після лікування в динаміці | Величина показника | | | |
|---|---|---|---|---|
| | α – фетопротеїн, нг/мл | Референтний інтервал нг/мл | β-ХГЛ загальний (хоріонічний гонадотропін загальний), мМО/мл | Референтний інтервал мМО/мл |
| 1 | 56754 | до 16400.0 | 6,55 | до 2.0 |
| 2 | 2719 | до 16400.0 | 0,329 | до 2.0 |
| 3 | 97,07 | до 9.0 | 0,50 | до 2.69 |
| 4 | 209,54 | 0.5-23.5 | 0,41 | до 2.0 |
| 5 | 98,5 | 0.5-23.5 | 3,22 | до 2.0 |

Заключний діагноз: Тератобластома тазу 3 стадія, III клінічна група. Тератома черевної порожнини. Внутрішньо та позапечінкова портальна гіпертензія. Варикозне розширення вен стравоходу 1-го ступеню. Жовчнокам'яна хвороба.

У задовільному стані дитина виписана на амбулаторне лікування (рис. 4). Загальна тривалість стаціонарного лікування 142 ліжко-дні.

**Рис. 4. Хворий Р., загальний вигляд при виписці.**

Повторна госпіталізація – 2017 р. При УЗД печінка збільшена + 1,5см, ехогенність її підвищена, структура середньозерниста, паренхіма ущільнена, судинна система змінена, реканалізація пупкової вени. Портальна вена в діаметрі 4 мм, холедох 3,5 мм, жовчний міхур скорочений з ехопозитивним вмістом в порожнині (конкремент розміром 9×4,2 мм). Діагностовано ознаки портальної гіпертензії. В ділянці післяопераційних рубців патологічних змін не виявлено.

2017 р. проведено МСКТ органів черевної та грудної порожнин з внутрішньовенним контрастним підсиленням. Висновок: КТ ознаки змін після оперативного втручання з приводу тератобластоми крижово-куприкового відділу хребта з рубцевими змінами на рівні відсутніх S4, S5 та відсутнього куприка; КТ ознаки калькульозного холециститу, холангіту, внутрішньо- та позапечінкової біліарної гіпертензії, КТ ознаки солітарних субплевральних вогнищ в D2, D6, D9 сегментах правої легені.

Наведений клінічний випадок рідкісний, має місце поєднання злоякісної пухлини зовнішньо-внутрішньої локалізації та доброякісної пухлини внутрішньої локалізації. Запропоновані тактика та стратегія лікування наявної у хворого Р. патології були ефективними, дали змогу врятувати життя дитині і досягнути добрих функціональних та косметичних результатів за період лікування.

## Висновки

1. Враховуючи складність анатомічної локалізації ККТ, найбільш інформативним діагностичним методом є комп'ютерна томографія з контрастним підсиленням, яка дозволяє чітко визначити топографічне розташування пухлини та її відношення до оточуючих анатомічних структур.

2. Раннє оперативне лікування ККТ, а саме видалення пухлини із куприком, є єдиною вірною та виправданою тактикою лікування.

3. Морфологічна верифікація операційного препарату та визначення рівня α-фетопротеїну в перебігу захворювання дозволяють визначити злоякісність утворення та спрогнозувати можливий результат лікування.

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

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

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

**Література**

**1.** Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ, Рижов АЮ, Сумкіна ОВ, Куценко ЛБ. Злоякісні новоутворення в дитячій популяції України — досвід застосування міжнародної класифікації ICCC-3. Клінічна онкологія. 2017;4:4-9.

**2.** Srivastava A, Jaiswal AK, Jain K, Behari S. Sacrococcygeal teratoma. J Pediatr Neurosci. 2010;5(1):30-1. doi: 10.4103/1817-1745.66682

**3.** Swamy R, Embleton N, Hale J. Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. Prenat Diagn. 2008;28(11):1048-51. doi: 10.1002/pd.2122

**4.** Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer. 1976;37(5):2359-72. doi: 10.1002/1097-0142(197605)37:5<2359::aid-cncr2820370528>3.0.co;2-q

**5.** Lev-Chelouche D, Gutman M, Goldman G, Even-Sapir E, Meller I, Issakov J, et al. Presacral tumors: a practical classification and treatment of a unique and heterogeneous group of diseases. Surgery. 2003;133(5):473-8. doi: 10.1067/msy.2003.118

**6.** Pappalardo G, Frattaroli FM, Casciani E, Moles N, Mascagni D, Spoletini D, et al. Retrorectal tumors: the choice of surgical approach based on a new classification. Am Surg. 2009;75(3):240-8.

**7.** Urioste M, Garcia-Andrade Mdel C, Valle L, Robledo M, González-Palacios F, Méndez R, et al. Malignant degeneration of presacral teratoma in the Currarino anomaly. Am J Med Genet A. 2004;128A(3):299-304.

## ПРОФИЛЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ, КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

***О.С. Рубина[1], Я.М. Кулик[1], О.А. Моравская[2], К.Т. Берцун[2], Р.О. Гомон[2]***

**Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины (г. Винница, Украина)[1]**
**КНП Винницкая областная детская клиническая больница ВОС (г. Винница, Украина)[2]**

**Резюме**

**Введение.** Стуктура онкологической заболеваемости детского населения имеет свои особенности. Большинство опухолей, возникающих в детском возрасте, имеет эмбриональное происхождение. Злокачественные новообразования (ЗН) остаются одними из самых тяжелых заболеваний детского возраста. Абсолютно очевидно, что проведение мероприятий,направленных на снижение заболеваемости и смертности от ЗН, улучшение качества жизни детей онкологического профиля невозможно без адекватного учета и регистрации этой группы пациентов. Предоставлена структура онкопатологии у детей разного возраста Винницкого региона.

**Цель исследования.** Предоставить медико-статистическую оценку злокачественных новообразований у детей Винницкой области и поделиться опытом лечения новорожденного ребенка с гигантской тератобластомой внешне-внутренней локализации и тератомой внутренней локализации.

**Результаты исследования.** Представлен профиль злоякачественных новообразований у детей Винницкой области и описан клинический случай гигантской тератобластомы внешне-внутренней локализации и тератомы внутренней локализации.

**Выводы.** Учитывая сложность анатомической локализации крестцово-копчиковой тератобластомы (ККТ), наиболее информативным диагностическим методом является компьютерная томография с контрастным усилением, которая позволяет четко определить топографическое расположение опухоли и ее отношение к окружающим анатомическим структурам. Раннее оперативное лечение ККТ, а именно, удаление опухоли вместе с копчиком, является правильной и оправданной тактикой лечения.

**Ключевые слова:** новорожденный; крестцово-копчиковая тератобластома.

## PROFILE OF MALIGNANT IN CHILDREN OF VINNITSIA REGION, CLINICAL EXPERIENCE

***O. Rubina[1], J.Kulik[1], O. Moravska[2], K. Bertsun[2], R. Homon[2]***

**National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsia, Ukraine) [1]**
**Vinnitsia Regional Clinical Hospital (Vinnitsia, Ukraine) [2]**

**Summary.**

**Introduction.** The structure of cancer incidence in children has its own characteristics. The majority of tumors that appear in childhood are of embryonic origin. Malignant neoplasms (MN) remain one of the most serious diseases of childhood. At present, it is obvious that it is impossible to take measures aimed at reducing morbidity and mortality from MN and to improve the quality of life of cancer patients without proper accounting and registration of this patients' group. The structure of oncopathology in children of different age groups of Vinnitsia region is given.

The purpose of the study is to provide medical and statistical assessment of malignant neoplasms in children of Vinnitsia region and to highlight the experience of treatment of a newborn with giant teratoblastoma of external-internal localization and teratoma of internal localization.

**Results.** The profile of malignant neoplasms in children of Vinnitsia region has been presented and the clinical case of giant teratoblastoma of external-internal localization and teratoma of internal localization has been described.

**Conclusions.** The most informative diagnostic method is computed tomography with contrast enhancement, which allows you to clearly determine the topographic location of the tumor and its relationship to the surrounding anatomical structures, considering the complexity of the anatomical location of sacrococcygeal teratoblastoma (SCT). Early surgical treatment of SCT, namely removal of the tumor with the coccyx, is the only correct and justified treatment tactic.

**Key words:** Newborn; Sacrococcygeal Teratoblastoma.

**Контактна інформація:**
**Рубина Оксана Семенівна** – доцент кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).
**e-mail:** rubinaox46@gmail.com
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0003-4410-7910

**Контактная информация:**
**Рубина Оксана Семеновна** – доцент кафедры педиатрии №1, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина).
**e-mail:** rubinaox46@gmail.com
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0003-4410-7910

**Contact Information:**
**Oksana Rubina** – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics №1, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine).
**e-mail:** rubinaox46@gmail.com
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0003-4410-7910

© О.С. Рубіна, Я.М. Кулик, О.А. Моравська, К.Т. Берцун, Р.О. Гомон, 2021

© O. Rubina, J.Kulik, O. Moravska, K. Bertsun, R. Homon, 2021

Надійшло до редакції 05.06.2021 р.
Підписано до друку15.06.2021 р.

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА Т. XI, № 2(40), 2021
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE VOL. XI, № 2(40), 2021
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

**УДК: 616-082-084:614.253.1:614.212**
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.2**

# ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ РОБОТИ ЗАКЛАДІВ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

***І.С. Домітращук, Л.В. Мельничук***

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

***Резюме***

***Вступ.*** *Стаття присвячена проблемним питанням профілактичної роботи закладів первинної медичної допомоги.*

***Мета роботи*** *- проведення аналізу ефективності профілактичних напрямків роботи лікарів первинної мережи.*

***Матеріал і методи дослідження.*** *Вивчено виконання обсягів профілактичних щеплень за 2018-2020 роки, результатів профілактичних оглядів дітей. Проведено анкетування медичних працівників та батьків дітей щодо ефективності профілактичної роботи.*

***Результати дослідження.*** *Нерегулярне постачання вакцин (від 35 до 78 % за всіма групами імунологічних препаратів) суттєво вплинуло на виконання обсягів профілактичних щеплень, які зменшились у порівнянні з минулими роками. Проблемним аспектом залишається невпевненість самих медичних працівників у безпеці вакцин, яка складає відповідно (65,33±2,92 %) у сімейних лікарів та (51,24±2,53%) у медичних сестер. Прикладом успішної профілактичної роботи є зростання кількості дітей до 6 місяців, що вигодовувались виключно грудним молоком (74,3 %) та прихильність батьків до грудного вигодовування (83,5-85,5 %).*

***Висновки.*** *Проблемними питаннями профілактичної роботи є дефіцит часу, відсутність вакцин, низький престиж профілактичної роботи та відсутність матеріальних передумов. Від 30,6 % батьків у педіатрів до 41,7 % батьків у сімейних лікарів незадоволені обсягами інформації, отриманої від медичних працівників.*

***Ключові слова:*** *сімейна медицина; щеплення; профілактика.*

## Вступ

Профілактика – один із надзвичайно важливих напрямків медицини, який включає комплекс гігієнічних, медичних, соціально-економічних і санітарно-технічних заходів, спрямованих на усунення факторів ризику, що впливають на здоров'я людини, запобігання виникненню хвороб та забезпечення високого рівня здоров'я населення. В усьому світі розрізняють три види профілактики: первинна, вторинна і третинна [1, 2]. Первинну профілактику використовують для недопущення захворювання як такого. Прикладом її є вакцинація дітей та дорослих, інформування населення про вплив шкідливих звичок на організм людини або про значення здорового способу життя тощо. Вторинна профілактика спрямована на раннє виявлення та лікування хвороби на доклінічній стадії. Третинна профілактика – це заходи, які спрямовані на попередження розвитку ускладнень та погіршення перебігу хвороби, а також динамічне спостереження за пацієнтами для запобігання виникненню таких небажаних наслідків захворювань, як смерть, інвалідизація, перехід недуги у хронічну форму [1, 2].

Актуальність проблеми впровадження концепції профілактичної спрямованості діяльності лікарів та середніх медичних працівників закладів первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) в сучасних умовах зумовлена необхідністю реформи системи охорони здоров'я України. Саме на засадних принципах профілактичної медицини, валеології та санології мають базуватись більшість програм реформування та розвитку медичної галузі та усіх розділів медицини [1, 2, 3].

Саме медична профілактика, як вид профілактичної діяльності в охороні здоров'я, повинна впливати на показники здоров'я й оптимізувати власні ресурси організму. І тут сімейним лікарям відводиться головна роль - вони мають виступити ініціаторами й сприяти залученню ресурсів розвитку профілактики як життєво необхідного виду професійної діяльності. Медичні працівники повинні бути мотивовані до вивчення питань профілактики, розуміти важливість і необхідність такої підготовки, вірити в її ефективність [3, 4].

Прикладом успішної профілактичної стратегії стало зменшення захворюваності на кір після охоплення вакцинацією проти кору дітей в повному обсязі. Вплинути на захворюваність стало можливим після зростання обсягів вакцинації з 62,7 % у 2015 році до 101,7 % у 2019 році [4, 5, 6]. Для досягнення і підтримки високого популяційного імунітету були прийняті адекватні дії, які впливали на епідемічний процес кору, зокрема було розпочато вакцинацію дорослого населення. Імунізація чутливих до кору осіб дозволила зменшити кількість джерел інфекції, обмежити циркуляцію вірусу в популяції. Покращення імунопрофілактики, зменшення «вакцинальних негараздів» проявилось стійким зниженням захворюваності на кір у країні [4, 5, 6]. Однак, вже у 2020 році карантинні обмеження щодо відвідувань здорових дітей, тривала відсутність вакцин зменшили виконання обсягів профілактичних щеплень. Відзначаючи велике значення профілактичної медицини в системі громадського здоров'я, варто пам'ятати про таку важливу її складову, як спосіб життя, який формує до 50 % здоров'я людини [5, 6].

**Метою роботи** було проведення аналізу ефективності профілактичних напрямків роботи лікарів закладів первинної медичної допомоги.

## Матеріал і методи дослідження

Вивчено аналіз виконання обсягів профілактичних щеплень у закладах первинної допомоги

за 2018-2020 роки, результатів профілактичних оглядів дітей. Проведено анкетування медичних працівників та батьків дітей щодо ефективності профілактичної роботи.

## Результати дослідження

Аналіз виконання обсягів профілактичних щеплень дітей в закладах первинної допомоги міста Чернівці за 2018-2020 роки демонструє, що у 2020 році обсяги профілактичних щеплень зменшились у порівнянні з попередніми роками (табл.1).

**Таблиця 1**

**Виконання обсягу профілактичних щеплень за 2018-2020 роки**

| вакцини | 2018 рік | | | 2019 рік | | | 2020 рік | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | обсяг | виконання | % | обсяг | виконання | % | обсяг | виконання | % |
| I АКДП до 1 року | 1845 | 1983 | 107 | 1697 | 1690 | 99,5 | 1745 | 1650 | 95,1 |
| II АКДП до 1 року | 1845 | 1827 | 99,0 | 1697 | 1690 | 99,5 | 1745 | 1642 | 94,1 |
| III АКДП до 1 року | 1845 | 1785 | 96,7 | 1697 | 1658 | 97,7 | 1745 | 1657 | 94,9 |
| III АКДП старше 1 року | 2125 | 2256 | 106 | 1630 | 1453 | 89,1 | 1281 | 798 | 62,3 |
| III гепатит В до 1 року | 1845 | 1419 | 76,9 | 1671 | 1450 | 85,4 | 1745 | 1266 | 72,6 |
| КПК 1 рік | 1845 | 2033 | 110,2 | 1826 | 1892 | 103 | 1970 | 1667 | 84,6 |
| RV КПК 6 років | 2781 | 2781 | 100 | 2668 | 2692 | 103 | 2650 | 2152 | 81,2 |

У 2020 році спостерігалось нерегулярне постачання вакцин, а сааме, відсоток постачання коливався від 35 до 78 % за всіма групами імунологічних препаратів, що суттєво вплинуло на виконання обсягів профілактичних щеплень. Аналіз виконання обсягів профілактичних щеплень у розрізі лікувальних закладів засвідчив, що в центрах первинної медичної допомоги, де працюють лікарі загальної практики, обсяги профілактичних щеплень менші (АКДП-3: 37,6 та 67,8 %), ніж в міській дитячій поліклініці, де працюють лікарі педіатри (АКДП-3: 94,9 %) ($p<0,05$) (табл.2).

**Таблиця 2**

**Виконання обсягів профілактичних щеплень в розрізі лікувальних закладів за 2020 рік**

| Вакцина | кнп «Міська дитяча поліклініка» | | | кнп «ЦПМСД Роша» | | | КНП «ЦПМСД Садгора» | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | обсяг | виконання | % | обсяг | виконання | % | обсяг | виконання | % |
| III АКДП до 1 року | 1745 | 1657 | 94,9 | 202 | 76 | 37,6 | 208 | 141 | 67,8 |
| III гепатит В до 1 року | 1745 | 1266 | 72,6 | 202 | 36 | 17,8 | 208 | 135 | 64,9 |
| КПК 1 рік | 1970 | 1667 | 84,6 | 139 | 128 | 92,1 | 81 | 220 | 271,6 |
| RV КПК 6 років | 2650 | 2152 | 81,2 | 51 | 86 | 168,6 | 28 | 142 | 507,1 |
| ХІБ-3 1 рік | 1970 | 1260 | 64,0 | 139 | 546 | 392,8 | 81 | 247 | 304,9 |

Проведено анкетування 32 медичних працівників щодо головних напрямків профілактичної роботи. Питання анкети включали: кількість часу, який витрачає медична сестра або лікар на профілактичні програми підтримки грудного вигодовування, раціонального харчування, мотивації до вакцинації, догляду з метою розвитку дитини, попередження інфекційних захворювань тощо (табл.3).

Також проведено анкетування батьків дітей (n=44), яке ставило за мету оцінити ефективність профілактичної роботи медичних працівників та вивчити проблемні питання комунікації батьків та медичних працівників (табл. 4).

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

**Таблиця 3**

**Результати анкетування медичних працівників щодо профілактичної роботи з дітьми**

| Медичні працівники | | Педіатри (n=12) | Медичні сестри (n=15) | Сімейні лікарі (n=18) | Сімейні медичні сестри (n=17) |
|---|---|---|---|---|---|
| Кількість часу на профілактичні програми (хв.) | м ± м | 5,54 ± 0,91 | 6,33 ± 1,20 | 4,32 ± 0,86 | 6,98 ± 1,33 |
| Відсоток дітей на грудному вигодовуванні | м ± м | 75,49 ± 3,21 | | 67,91 ± 2,51 | |
| Впевненість у безпеці вакцин | м ± м | 82,44 ± 3,41 | 67,84 ± 3,12 | 65,33 ± 2,92 | 51,24 ± 2,53 |
| Охоплено рекомендованими щепленнями | м ± м | 1,34 ± 0,93 | | 0,34 ± 0,08 | |
| Чи вважаєте Ви свою роботу престижною | м ± м | 65,74 ± 2,85 | 50,68 ± 3,93 | 63,68 ± 3,93 | 58,45 ± 3,21 |

**Таблиця 4**

**Результати анкетування батьків щодо ефективності профілактичної роботи в закладах первинної допомоги**

| Відповіді батьків | | Педіатри (n=21) | Сімейні лікарі (n=23) |
|---|---|---|---|
| Прихильність до грудного вигодовування (%) | м ± м | 85,49 ± 3,93 | 83,54 ± 3,75 |
| Мотивація до щеплень дитини (%) | м ± м | 72,34 ± 2,87 | 67,27 ± 3,31 |
| Впевненість у безпеці вакцин (%) | м ± м | 41,22 ± 1,88 | 40,34 ± 2,12 |
| Отримують інформацію від медичних працівників (%) | м ± м | 64,2 ± 3,28 | 54,2 ± 2,79 |
| Отримують інформацію в соціальних мережах (%) | м ± м | 37,2 ± 2,09 | 45,4 ± 2,81 |
| Чи задовольняє інформація, отримана від медичних працівників (%) | ТАК<br>НІ<br>ВАЖКО СКАЗАТИ | 54,2 ± 3,17<br>30,6 ± 1,56<br>15,2 ± 1,04 | 37,8 ± 2,43<br>41,7 ± 1,23<br>20,5 ± 1,13 |

Результати проведеного анкетування показали, що педіатри та сімейні лікарі при огляді дитини витрачають відповідно 5,54 ± 0,91 та 4,32 ± 0,86 хвилин на питання профілактики. Було зазначено, що біля 24,2 % лікарів витрачають не більше 1-2 хвилин на заходи профілактики. Дещо більше часу мають середні медичні працівники - відповідно 6,33 ± 1,20 та 6,98 ± 1,33 хвилин, що є вкрай недостатнім. Потребує удосконалення напрямок роботи щодо своєчасного створення мотивації батьків до щеплень. За результатами анкетування було відмічено, що проблемним питанням залишається невпевненість і самих медичних працівників у безпеці вакцин, що у сімейних лікарів складало (65,33±2,92 %) та у медичних сестер - (51,24±2,53 %), і це також, на нашу думку, є однією з причин недостатньо оптимального обсягу профілактичних щеплень (95,0 %). Низький рівень (1,34 ± 0,93 %) охоплення рекомендованими щепленнями (грип, вітряна віспа, менінгококова інфекція, тощо) потребує професійного освітнього процесу з використанням засобів масової комунікації з населенням для мотивації батьків щодо проведення своєчасної профілактики життєво небезпечних захворювань у дітей. Принциповим для розвитку профілактичних напрямків роботи в закладах ПМСД є думка батьків у педіатрів (30,6±1,56 %) та (41,7±1,23 %) батьків у сімейних лікарів про незадоволеність обсягами інформації, отриманої від медичних працівників.

На відміну від питань просвітницької роботи щодо профілактичних щеплень є успішна реалізація програм впровадження грудного вигодовування, завдяки яким відмічено зростання кількості дітей до 6 місяців, що вигодовувались виключно грудним молоком та прихильність батьків до грудного вигодовування (83,5 – 85,5 %).

## Висновки

1. Проблемними питаннями профілактичної роботи є дефіцит часу медичних працівників, недостатня кількість надходження вакцин у 2020 році, а також, низький престиж проведення профілактичної роботи.

2. Визначальними для надання якісних профілактичних послуг є компетентність та впевненість медичних працівників у напрямку вакци-

нації. Це потребує безперервного професійного розвитку та освітньої роботи.

3. Медичній спільноті слід активніше використовувати засоби масової комунікації, враховуючи, що від 37,2 ± 2,09 до 45,4 ± 2,81 % батьків отримують інформацію саме там.

5. У закладах первинної допомоги від 30,6 ± 1,56 % батьків та до 41,7 ± 1,23 % батьків незадоволені обсягами інформації, яка надається відповідно педіатрами та сімейними лікарями, що потребує удосконалення як активних, так і пасивних стратегій профілактичної роботи.

**Конфлікт інтересів.** Автори не мають конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Відсутні.

**Література**

**1.** Лотоцька О.В, Кондратюк В.А, Сопель О.М, Крицька Г.А, Пашко К.О, Федорів О.Є. Профілактична медицина як важлива складова громадського здоров'я. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;2:40-3. doi: 10.11603/1681-2786.2019.2.10478

**2.** Ринда Ф.П. Стан застосування профілактичних методів у практичній діяльності лікарів загальної практики – сімейних лікарів. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2016;1:14-23. doi: 10.11603/1681-2786.2016.1.6590

**3.** Мельничук Л.В, Годованець Ю.Д, Сем'янів М.М, Вострікова І.С. Актуальні питання імунізації дітей у реаліях антивакцинального руху. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(2):5-9. doi: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.1

**4.** Мельничук Л.В, Домітращук І.С, Вострікова І.С. Ефективність імунізації дітей в умовах спалаху кору. SWorld Journal. 2020;4(2):34-7.

**5.** Маврутенков В.В, Ревенко Г.О. Вакцинопрофілактика: досягнення, проблеми і перспективи розвитку. Медичні перспективи. 2016;21(3):56-61.

**6.** Мельник П.С, редактор. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ; 2017. 516 с.

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ УЧРЕЖДЕНИЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

***И.С. Домитращук, Л.В. Мельничук***

**Буковинский государственный медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)**

### Резюме

**Вступление.** Статья посвящена проблемным вопросам профилактической работы учреждений первичной помощи.

**Цель исследования:** анализ эффективности профилактических направлений работы врачей первичного звена.

**Материал и методы исследования.** Изучено выполнение объемов профилактических прививок, результатов профилактических осмотров детей в учреждениях первичной помощи за 2018-2020 годы. Проведено анкетирования медицинских работников и родителей детей по вопросам эффективности профилактической работы.

**Результаты исследования.** Нерегулярное обеспечение вакцинами (от 35 до 78 % по всем группам иммунологических препаратов) существенно повлияло на выполнение объёмов профилактических прививок, которые снизились в сравнении с прошлыми годами. Проблемой остается неуверенность самих медицинских работников в безопасности вакцин, которая у семейных врачей (65,33 ± 2,92 %), а их медицинских сестер (51,24 ± 2,53 %). Примером успешной профилактической работы есть рост количества детей до 6 месяцев, которые вскармливаются исключительно грудным молоком (74,3 %) и приверженность родителей к грудному вскармливанию (83,5 - 85,5 %).

**Выводы.** Проблемными вопросами профилактической работы есть дефицит времени, отсутствие вакцин, низкий престиж профилактической работы и отсутствие материальных стимулов. От 30,6 % родителей у педиатров до 41,7 % родителей у семейных врачей недовольны количеством информации, полученной от медицинских работников.

**Ключевые слова:** семейная медицина; вакцинация; профилактика.

## PROBLEM ISSUES OF PREVENTIVE WORK OF PRIMARY CARE INSTITUTIONS

***I.S. Domytrachuk, L.V. Melnychuk***

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

### Summary

**Introduction.** The article is devoted to the problematic issues of preventive work of primary care institutions.

**The purpose of the study:** is to analyze the effectiveness of preventive areas of work of primary care physicians.

**Material and methods.** The implementation of the volume of preventive vaccinations for 2018-2020, the results of preventive examinations of children has been studied. A survey of medical workers and parents of children on the effectiveness of preventive work was carried out.

**Results.** Irregular delivery of vaccines (from 35% to 78% for all groups of immunological drugs) significantly affected the implementation of preventive vaccinations, which decreased compared to previous years. The uncertainty of the health workers themselves about the safety of vaccines, which is the case with family doctors (65.33 ± 2.92 %) and their nurses (51.24 ± 2.53 %), remains problematic. Examples of successful prevention work are the increase in the number of children under 6 months of age who were exclusively breastfed (74.3 %) and the commitment of parents to breastfeeding (83.5 - 85.5 %).

**Conclusions.** The problematic issues of preventive work are lack of time, lack of vaccines, low prestige of preventive work and lack of material incentives. From 30.6% of parents at pediatricians to 41.7% of parents at family doctors are dissatisfied with the amount of information received from medical workers.

**Key words:** Family Medicine; Vaccination; Prevention.

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

**Контактна інформація:**
**Мельничук Лариса Василівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
**e-mail:** lora@bsmu.edu.ua
**ORCID ID:** https://orcid.org/ 0000-0001-9954-745X
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017

**Контактная информация:**
**Мельничук Лариса Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.
**e-mail:** lora@bsmu.edu.ua
**ORCID ID:** https://orcid.org/ 0000-0001-9954-745X
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017

**Contact Information:**
**Larisa Melnychuk** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Family Medicine Department of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
**e-mail:** lora@bsmu.edu.ua
**ORCID ID:** https://orcid.org/ 0000-0001-9954-745X
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017

© І.С. Домітращук, Л. В. Мельничук, 2021

© I.S. Domytrachuk, L.V. Melnichuk, 2021

Надійшло до редакції 25.03.2021 р.
Підписано до друку 15.06.2021 р.

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

**УДК: 611.018.4:612.751:539.218]-053.31+611.018.4-055.26**
**DOI:10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.3**

# СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ЇХ МАТЕРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

***А.Ю. Цимбал, Ю.В. Котлова***

Запорізький державний медичний університет
(м. Запоріжжя, Україна)

***Резюме***

***Вступ.*** *Пренатальний період є важливим періодом старту накопичення мінералів у кістках. Визначення мінеральної щільності кісткової тканини в діаді – мати та новонароджена дитина, взаємозв'язок цих показників є актуальним питанням сьогодення.*

***Мета дослідження*** *– оцінити стан мінеральної щільності кісткової тканини у доношених новонароджених залежно від мінеральної щільності кісткової тканини їх матерів різного віку.*

***Матеріал і методи дослідження.*** *Аналітичне, проспективне, когортне дослідження проведене у 79 доношених новонароджених дітей у віці 48-72 годин життя одночасно з їх матерями віком від 13 до 43 років, умовно соматично здорових, які постійно проживали у Запорізькій області. Дослідження проводилось ультразвуковим кістковим сонометром «Sunlight Omnisense 9000», який кількісно вимірює швидкість ультразвуку (SOS, м/с), що характеризує відповідну мінеральну щільність кісткової тканини.*

***Результати досліджень.*** *Найбільші показники SOS визначені у новонароджених, які народжені матерями у віці 13 - 17 та 18 - 20 років: 3156 [3024; 3232] м/с та 3215 [3127; 3316] м/с відповідно (p<0,05). Одночасно SOS у їх матерів були найнижчі: 3992 [3931; 4091] м/с та 4037 [3966; 4105] м/с відповідно, порівняно з SOS жінок старших вікових груп (p<0,05), але не корелювали (p>0,05) з найвищими SOS їх дітей. У той час лише показники SOS у жінок вікової групи 31 - 43 роки (4242 [4204; 4469] м/с) мали помірний від'ємний кореляційний зв'язок з SOS їх новонароджених дітей (3006 [2897; 3041] м/с), p<0,05.*

***Висновки.*** *Встановили, що SOS у дітей, народжених матерями різних вікових груп, мають статистично достовірні відмінності (p<0,05) - більш високі показники визначені у немовлят, народжених матерями у віці 13 - 20 років. Не встановлено статистично значущої різниці показників SOS при ранній підлітковій вагітності у дівчат-підлітків та їх немовлят у відповідному порівнянні з жінками у віці 18-20 років та їх новонародженими дітьми.*

*Одночасно встановили, що лише у жінок вікової групи 31 - 43 років збільшення SOS новонароджених дітей супроводжувалось статистично значущим (p<0,05) зменшенням SOS їх матерів.*

***Ключові слова:*** *новонароджені; ультразвукова денситометрія; мінеральна щільність кісткової тканини.*

## Вступ

Проблема змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у жінок та формування в подальшому остеопорозу залишається однією з глобальних проблем охорони здоров'я в усьому світі, оскільки формує інвалідизацію, впливає на якість життя та становить серйозне економічне навантаження для суспільства [1].

Огляд наукометричних баз, літератури останніх років підтвердив, що вагітність та подальша лактація можуть викликати втрату 5-10 % кісткової маси у деяких жінок, можуть супроводжуватися певними змінами мікроархітектоніки кісткової тканини, збільшенням крихкості кісток, зменшенням їх міцності, появою схильності до переломів у матерів та впливають на формування кісткової маси у новонароджених [4, 5, 6]. Проте розвиток кісток в неонатальному періоді та в ранньому дитинстві є важливими періодами для старту накопичення мінералів в кістках. Науковці простежують зв'язок з подальшим здоров'ям скелету, розвитком остеопенії, остеопорозу і переломами в більш пізньому віці [2, 5]. Зміни МЩКТ у молодому віці в будь-якій ділянці скелета збільшує ризик подальшого перелому стегна майже у 2 рази [3].

Кісткова маса накопичується з раннього ембріогенезу внутрішньоутробно, у пубертатному періоді та досягає піку в третьому - четвертому десятилітті [1]. У наш час немає остаточних висновків щодо процесу формування кісткової системи в новонароджених дітей залежно від віку матерів - від підліткового до зрілого. Визначення МЩКТ у діаді – мати та новонароджена дитина, взаємозв'язок показників є актуальним питанням сьогодення.

## Мета дослідження

Оцінити стан мінеральної щільності кісткової тканини у доношених новонароджених залежно від мінеральної щільності кісткової тканини їх матерів різного віку.

## Матеріал і методи дослідження

Аналітичне, проспективне, когортне дослідження виконувалось на базі КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР (головний лікар Кирилюк О.Д.), відділення сумісного перебування матері та дитини (завідуюча відділенням Лаликіна С.С.) протягом 01.02.2020 р. – 28.12.2020 р. Дослідження проведене у 79 доношених новонароджених дітей у віці 48-72 годин життя після народження, одночасно з їх матерями (вік матерів від 13 до 43 років), умовно соматично здорових, які постійно проживали у Запорізькій області. До групи включення увійшли умовно здорові доношені діти, які мали гестаційнй вік при народженні 37 - 40 тижнів (згода батьків пацієнта на участь у дослідженні отримана). Групу виключення складали діти з вадами розвитку кістково-м'язової системи, нирок, ЦНС, множинними вадами розвитку, судомним синдромом; діти з патологією ендокринних залоз, синдромом мальабсорбції, тубулопатіями, а також, наявність в анамнезі матерів захворювань опорно-кісткового апарату, ендокринопатій, автоімунних захворювань; незгода батьків пацієнта брати участь

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

у дослідженні з будь-якої причини.

При формуванні груп дослідження враховували ймовірні темпи формування та зміни темпів збільшення кісткової маси у жінок. За даними літератури приблизно 33 % загальної кісткової маси дорослої людини накопичується за 2 роки до та 2 роки після пікової швидкості зростання. Мінеральна маса кісток збільшується під час росту і досягає плато у молодому дорослому віці, яке стає піковою кістковою масою. Нарощування кісток продовжується після припинення лінійного зростання, але лише 7-11 % кісткової маси дорослої людини набирається після припинення лінійного зростання [9]. У подальшому в жінок спостерігається поступова резорбція кісткової тканини. Отже, лінійне помірне зростання дівчаток, згідно номограм розвитку CDC (2000), продовжується від 14 до 17 років, потім спостерігається плато зростання. У зв'язку з цим, до основної групи - «групи №1» включили 39 новонароджених, які були народжені матерями у віці від 13 до 20 років. Серед них виділили «підгрупу № 1А» - 15 дітей, народжених від ранньої підліткової вагітності (вік матерів від 13 до 17 років включно) та «підгрупу № 1Б» - 24 новонароджених, у яких вік матерів був від 18 до повних 20 років, саме у терміни помірного зростання дівчат та початку періоду плато кривої зростання відповідно. «Групу № 2» склали 19 дітей, матері яких народжували у віці від 21 до 30 років. До «групи № 3» увійшла 21 дитина, народжена жінками, які мали вік від 31 до 43 років. При обстеженні реєстрували характеристики фізичного розвитку, стать новонароджених, уточнювали у матерів факт прийому додаткових препаратів кальцію та вітаміну Д3.

Для оцінки МЩКТ використовували кількісну ультразвукову денситометрію, яка пропонується для епідеміологічних досліджень і скринінгу стану кісток, з огляду на його безпечність, доступність та відносно низьку вартість [8].

Дослідження проводилось за допомогою ультразвукового кісткового сонометру «Sunlight Omnisense 9000» (затверджено для досліджень CE та FDA США), зареєстрованого для використання в Україні (UA 1.001.020758-19). Ультразвуковий кістковий сонометр «Sunlight Omnisense 9000» кількісно вимірює швидкість ультразвуку (SOS, м/с), використовуючи технологію, яка базується на фізичних законах щодо передачі ультразвукового сигналу в щільній тканині. Показник залежить безпосередньо від МЩКТ у стандартизованих точках вимірювання. Для побудови вихідних даних, згідно інструкції до «Sunlight Omnisense 9000», вимірювання проводили на променевій кістці у дорослих та великогомілковій кістці в немовлят у точці, рівновіддаленій від кінців відповідних кісток. Результат вимірювання представлений кількісним показником SOS (м/с).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою непараметричних методів з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoftInc., № JPZ804I382130ARCN10-J); результати представлені описовим методом (медіана (Me), межі квартельних відрізків [Q25%; Q75%]); порівнянням кількісних ознак в незв'язаних вибірках критерієм Манна-Уітні (U-Test)), кореляційним аналізом за методом Спірмена та методами лінійної та нелінійної регресій; достовірність вважали наявною при $p < 0,05$.

Публікація матеріалів погоджена Комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету. Дослідження проведено після отримання письмової інформативної згоди батьків пацієнта із дотриманням усіх етичних аспектів.

## Результати дослідження та їх обговорення

Співставлення статі, показників фізичного розвитку (маса тіла, довжина тіла, обвід голови) новонароджених у групах дослідження свідчили про відсутність статистично значущої відмінності між ними. Не встановлено статистично значущого збільшення показників SOS у жінок та їх новонароджених при використанні матерями вітамінно-мінеральних комплексів.

У таблиці 1 представлені кількісні показники МЩКТ у новонароджених та їх матерів.

Визначили, що МЩКТ у дітей, народжених найбільш юними матерями підгруп № 1А і № 1Б, при порівнянні між собою не мала статистично значущої різниці ($p>0,05$), аналогічна ситуація - відсутності статистично значущої різниці ($p>0,05$) показників SOS - спостерігалась серед новонароджених, чиї матері були більш старших вікових груп 21 - 30 та 31 - 43 років.

Подібна ситуація стану МЩКТ встановлена і у матерів дітей – показники SOS у жінок підгруп № 1А і № 1Б не мали між собою достовірної різниці ($p>0,05$) та у жінок з груп №2 та №3 були теж статистично ідентичні ($p>0,05$).

Разом з тим, кількісні показники МЩКТ у новонароджених від матерів віком 13 - 17 та 18 - 20 років статистично достовірно ($p<0,05$) були вищими за характеристики кісткової тканини дітей, народжених більш дорослими жінками груп №2 та №3. Водночас МЩКТ у матерів вікової групи 13 - 20 років статистично достовірно була меншою в порівнянні з матерями груп № 2 та № 3.

Нами не встановлено «очікуваної» зворотної лінійної кореляційної залежності між процесами формування МЩКТ у новонароджених та процесами резорбції кісткової тканини у їх матерів 13 - 17 та 18 - 20 років. Водночас аналіз кореляційних взаємодій встановив помірний від'ємний кореляційний зв'язок ($r = – 0,54$, $p < 0,05$) між SOS дітей (3006 [2897;3041] м/с) та SOS їх матерів (4242 [4204; 4469] м/с) вікової групи 31 - 43 роки. Отже при збільшенні мінеральної щільності кісток у плода, відмітили зменшення цих показників у їх матерів щойно у віковій групі 31-43 роки.

**Таблиця 1**

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини (SOS) у новонароджених та їх матерів, Me [Q25%; Q75%]**

| Групи, SOS (м/с) | 1 А, n=15 | 1 Б, n=24 | 2, n=19 | 3, n=21 |
|---|---|---|---|---|
| SOS дітей | Групи, SOS (м/с) | 3215*# [3127; 3316] | 2956 [2947; 3062] | 2956 [2947; 3062] |
| SOS матерів | 3992&^ [3931; 4091] | 4037&^ [3966; 4105] | 4324 [4166; 4465] | 4242 [4204; 4469] |

***Примітки:*** *порівняння незалежних вибірок за критерієм Манна-Уїтні: *, & - статистично значуща відмінність від рівня 2 групи; #, ^ - статистично значуща відмінність від рівня 3 групи*

Маємо зазначити наявність позитивної помірної статистично значущої (r=0,59, p<0,05) кореляційної взаємодії між віком матерів та показником SOS їх кісткової тканини при одночасному розгляді вікових груп № 1 та № 2 – у віковому періоді 13 - 30 років.

Розвиток вагітності у юних жінок на тлі формування піку власної кісткової маси безумовно не може залишити процес формування кісток як у плода, новонародженого, так і вагітної - підлітка незмінним. Юні вагітні мали нижчі показники МЩКТ, що, вірогідніше, демонструє найактивніший процес накопичення кісткової маси у другому десятиріччі життя людини. В літературних оглядах встановлені гендерні особливості формування піку кісткової маси, яка раніше формується у жінок, ніж у чоловіків [9, 10].

Метаболізм кальцію під час вагітності змінюється насамперед для забезпечення скелетоутворення плоду. В ранні терміні вагітності спостерігається збільшення абсорбції кальцію у кишечнику жінок майже в 2 рази, але наприкінці вагітності значні темпи росту плоду можуть забезпечуватися в тому числі резорбцією кісток вагітних, так як 80 % кісткової маси плода формується саме протягом третього триместру. У жінок, які мають дефіцит кальцію, можуть спостерігатися значні втрати скелетної маси, адже швидкість накопичення кальцію у доношеного плода становить близько 300 - 400 мг/добу на 38 тижні вагітності [5].

Наші дослідження встановили, що у вагітних - підлітків та юних вагітних (до 20 років) інтенсивне зростання плодів супроводжувалось досягненням у новонароджених вищої МЩКТ в порівнянні з новонародженими матерів більш старших вікових груп 21- 30 та 31- 43 років. За результатами досліджень ми мали підтвердження закономірностям пріоритету формування кісткової маси саме плодів у вагітних-підлітків та юних матерів, незважаючи на те, що набір їх пікової кісткової маси ще не був завершений, а кісткова система характеризувалась очікувано та закономірно найменшою щільність кісткової тканини в порівняні з жінками старших вікових груп. Літературні дослідження свідчать про складність відновлення темпів збільшення та досягнення піку кісткової маси підліткам в подальшому після пологів та лактаційного періоду порівняно з однолітками без вагітностей [7].

Одночасно нами встановлений статистично достовірний зворотній взаємозв'язок між МЩКТ у новонароджених та стану кісткової тканини у їх матерів лише в вікової групи 31-43 роки. І, якщо на розвиток пікової кісткової маси в підлітковому віці можуть впливати статеве дозрівання, фізична активність, дієта, стан харчування, загальний стан здоров'я та інші, то активне відновлення кісткової маси жінок більш старшої вікової групи може бути сумнівним.

Треба зауважити, що у формуванні максимальної пікової кісткової маси жінок не можна нехтувати жодним періодом їх розвитку – від внутрішньоутробного до підліткового з максимальним темпом її формування, попереджаючи навіть фізіологічну резорбцію кісткової маси – під час вагітності, лактації. Адже збільшення величини пікової кісткової маси на 10 % може затримати початок розвитку остеопорозу на 13 років [11].

## Висновки

Отже, неінвазійна кількісна ультразвукова денситометрія – вагомий інструмент для скринінгу оцінки стану мінеральної щільності кісток у новонароджених та їх матерів. МЩКТ у дітей, народжених матерями різних вікових груп, мають статистично достовірні відмінності (p<0,05) – більш високі показники SOS визначені у немовлят, народжених матерями у віці 13 - 20 років. Кількісні характеристики МЩКТ при ранній підлітковій вагітності у дівчат - підлітків та їх немовлят не мали статистично значущих відмінностей при відповідному порівнянні з жінками у віці 18 - 20 років та їх новонародженими дітьми. Лише у жінок вікової групи 31 - 43 роки збільшення МЩКТ новонароджених дітей супроводжувалось статистично значущим зменшенням МЩКТ їх матерів.

## Перспективи подальшого дослідження

Перспективним є дослідження мінеральної щільності кісткової тканини у новонароджених різного гестаційного віку.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки. Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Література:**

1. Cornelissen D, de Kunder S, Si L, Reginster J-Y, Evers S, Boonen A, et al. Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. Osteoporos Int. 2020;31(9):1645-69. doi: 10.1007/s00198-020-05378-0

2. He J, Xu S, Zhang B, Xiao C, Chen Z, Si F, et al. Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis. Aging (Albany NY). 2020;12(9):8583-604. doi: 10.18632/aging.103168

3. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000 [update 2020 Jun 21; cited 2021 Apr 19]. Endocrinology of Aging. Rosen CJ. The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279134/

4. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2015[update 2018 Dec 4; cited 2021 Apr 18]. Kovacs CS. Calcium and phosphate metabolism and related disorders during pregnancy and lactation. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279173/

5. Salles JP. Bone metabolism during pregnancy. Ann Endocrinol (Paris). 2016;77(2):163-8. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.004

6. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. Osteoporos Int. 2015;26(9):2223-41. oi: 10.1007/s00198-015-3149-3

7. Kralick AE, Zemel BS. Evolutionary perspectives on the developing skeleton and implications for lifelong health. Front Endocrinol (Lausanne)[Internet]. 2020[cited 2021 Apr 28];11:99. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00099/full doi: 10.3389/fendo.2020.00099

8. Tabor E, Pluskiewicz W, Tabor K. Clinical conformity between heel ultrasound and densitometry in postmenopausal women: A systematic review. J Ultrasound Med. 2018;37(2):363-9. doi: 10.1002/jum.14340

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

9. McCormack SE, Cousminer DL, Chesi A, Mitchell JA, Roy SM, Kalkwarf HJ, et al. Association between linear growth and bone accrual in a diverse cohort of children and adolescents. JAMA Pediatr[Internet]. 2017[cited 2021 May 20];171(9):e171769. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2633492

10. Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. J Bone Miner Res. 2011;26(8):1729-39. doi: 10.1002/jbmr.412

11. Hernandez CJ, Beaupré GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. Osteoporos Int. 2003;14(10):843-7. doi: 10.1007/s00198-003-1454-8

## СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У НОВОРОЖДЁННЫХ И ИХ МАТЕРЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

*А.Ю. Цымбал, Ю.В. Котлова*

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

### Резюме

**Введение.** Пренатальный период является важным периодом старта накопления минералов в костях. Определение минеральной плотности костной ткани в диаде – мать и новорождённый ребёнок, взаимосвязь этих показателей является актуальным вопросом современности.

**Цель исследования** – оценить состояние минеральной плотности костной ткани у доношенных новорождённых в зависимости от минеральной плотности костной ткани их матерей разных возрастов.

**Материал и методы исследования.** Аналитическое, проспективное, когортное исследование проведено у 79 доношенных новорождённых детей в возрасте 48 - 72 часов жизни одновременно с их матерями в возрасте от 13 до 43 лет, условно соматически здоровых, которые постоянно проживали в Запорожской области. Исследование проводилось ультразвуковым костным сонометром «Sunlight Omnisense 9000», который количественно измеряет скорость ультразвука (SOS, м/с) и характеризует соответствующую минеральную плотность костной ткани.

**Результаты исследований.** Наибольшие показатели SOS определены у новорождённых, рождённых матерями в возрасте 13 - 17 и 18 - 20 лет: 3156 [3024; 3232] м/с и 3215 [3127; 3316] м/с соответственно (p<0,05). Одновременно SOS у этих женщин были самые низкие: 3992 [3931; 4091] м/с и 4037 [3966; 4105] м/с соответственно, по сравнению с SOS матерей старших возрастных групп (p<0,05), но не коррелировали (p>0,05) с высокими SOS их детей. Тогда как только у женщин возрастной группы 31 - 43 года показатели SOS 4242 [4204; 4469] м/с имели умеренную отрицательную корреляционную связь с SOS их новорожденных детей 3006 [2897; 3041] м/с, p <0,05.

**Выводы.** Установили, что SOS у детей, рождённых матерями разных возрастных групп, имеют статистически достоверные различия (p<0,05) – более высокие показатели определены в младенцев, рождённых матерями в возрасте 13 - 20 лет. Не установлено статистически значимой разницы показателей SOS при ранней подростковой беременности у девушек-подростков и их младенцев в сравнении показателями SOS матерей возраста 18-20 лет и их новорождённых детей соответственно. Одновременно установили, что только у женщин возрастной группы 31-43 лет увеличение SOS новорождённых детей сопровождалось статистически значимым снижением SOS их матерей.

**Ключевые слова:** минеральная плотность костной ткани; ультразвуковой костный сонометр: новорождённые.

## CONDITION OF BONE MINERAL DENSITY IN NEWBORNS AND THEIR MOTHERS OF DIFFERENT AGE GROUPS

*A. Tsymbal, J. Kotlova*

**Zaporizhzhia State Medical University (Zaporizhzhia, Ukraine)**

### Summary

**Introduction.** Prenatal period is an important starting point of accumulation of minerals in the bones. The determination of the bone mineral density levels in a mother and a newborn and the relationship between these indicators are important issues of the present time.

**Objective is to assess** the condition of the bone mineral density in full-term newborns depending on the bone mineral density of their mothers of different ages. Our case studies mothers between 13 and 43 years of age and their newborns.

**Materials and methods:** The research design presumed the study of 79 newborns between 48 and 72 hours of age simultaneously with their mothers between 13 and 43 years of age, who were presumably healthy and have been living in Zaporizhzhia region. The study was carried out using an ultrasonic bone sonometer "Sunlight Omnisense 9000", which quantitatively measures the ultrasound velocity (SOS, m / s) characterizing the corresponding bone mineral density.

**Results.** The highest SOS (speed of sound) levels were found in newborns born from mothers aged 13-17 years and 18-20 years - 3156 [3024; 3232], m / s and 3215 [3127; 3316], m / s, respectively (p<0.05). At the same time, the SOS levels of these women were the lowest -3992 [3931; 4091], m / s and 4037 [3966; 4105], m / s, respectively, compared with the SOS levels of the mothers of the older age groups (p<0.05), but did not correlate (p> 0.05) with high SOS levels of their children. Whereas the SOS indicators 4242 [4204; 4469], m / s in a group of women aged 31–43 years had a moderate negative correlation with SOS levels 3006 [2897; 3041], m / s of their newborn children (p<0.05).

**Conclusions.** We found out that the SOS indicators in children born from mothers of different age groups are significantly different (p <0.05): higher rates were found in newborns born from mothers aged 13-20 years. There was no statistically significant difference in the SOS indicators in mothers between 13-20 years of age and their newborns, in comparison with women aged 18-20 years and their newborn babies. At the same time, it was found out that only babies born from mothers of the age group 31-43 years had an increase in the SOS levels accompanied by a significant decrease in these indicators in their mothers.

**Key words:** Bone Mineral Density; Ultrasonic Bone Sonometer; Newborns.

**Контактна інформація:**
**Цимбал Анна Юріївна** – очний аспірант кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна.
**e-mail:** annatsimbal26@gmail.com
**ORCID ID:** https://orcid.org/0000-0002-6125-2776

**Контактная информация:**
**Цымбал Анна Юрьевна** – очный аспирант кафедры детских болезней Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина.
**e-mail:** annatsimbal26@gmail.com
**ORCID ID:** https://orcid.org/0000-0002-6125-2776

**Contact Information:**
**Anna Tsymbal** – PhD student of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.
**e-mail:** annatsimbal26@gmail.com
**ORCID ID:** https://orcid.org/0000-0002-6125-2776

© А.Ю. Цимбал, Ю.В. Котлова, 2021

© A. Tsymbal, J. Kotlova, 2021

Надійшло до редакції 14.05.2021 р.
Підписано до друку 10.06.2021 р.

**УДК: 618.145-006.5-06:618.177]-036.1-07-08-039.76**
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.4**

# ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ У ЖІНОК З ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЮ ТА БЕЗПЛІДДЯМ

***Н.С. Волошинович, А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, П.Ю. Токар***

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

***Резюме***

***Вступ.*** *У даний час поліпи ендометрію (ПЕ) є найбільш поширеною патологією слизової оболонки матки, що виявляються при невиношуванні вагітності та безплідді. Однак, відкритим залишається питання про взаємозв'язок механізмів, які регулюють процеси проліферації, з морфо-функціональними та мікробіологічними особливостями ендометрію, що нерідко підтверджуються змінами імуногістохімічних показників та можуть мати значення при лікуванні.*

***Мета дослідження.*** *Оптимізувати результати лікування пацієнток з ПЕ та безпліддям шляхом застосування антиоксидантів у поєднанні з імуномодулюючою терапією та нестероїдними протизапальними препаратами.*

***Матеріал і методи дослідження.*** *Обстежено 30 здорових жінок, які не мали гінекологічних захворювань, абортів і внутрішньоматкових втручань в анамнезі та не використовували внутрішньоматкові методи контрацепції (контрольна група), 60 жінок з ПЕ та безпліддям (основна група) за допомогою клінічного, мікробіологічного, бактеріологічного, ехографічного, гістероскопічного, патогістологічного та лабораторних методів, проведено статистичний аналіз.*

***Результати дослідження.*** *З метою оцінки ефективності запропонованого лікування основну групу було розділено на дві підгрупи: перша – 30 пацієнток, які отримували запропонований лікувально-профілактичний алгоритм, та друга – 30 пацієнток, які отримували традиційне лікування.*

*Після проведення прицільної поліпектомії з базальним шаром ендометрію в місці локалізації ПЕ, пацієнткам першої підгрупи призначали доксициклін по 100 мг перорально двічі на день протягом 2 тижнів та віт Е по 100 мг на добу протягом 4 тижнів в поєднанні з імуномодулюючою терапією – циклоферон 12,5 % по 2,0 мл внутрішньом`язево №10 через день, та протизапальною терапію з призначенням ректальних свічок, що містять нестероїдні протизапальні компоненти – по 1 свічці на ніч протягом 10 днів.*

*Пацієнткам другої підгрупи призначено традиційну антибіотикопрофілактику після проведеної гістероскопії: доксициклін по 100 мг перорально двічі на день протягом 5 днів. Також, пацієнтки основної групи отримували дуфастон по 10 мг двічі на добу з 11-го по 25-й день менструального циклу.*

*Видовий склад мікрофлори піхви у жінок з ПЕ представлений переважно анаеробною флорою. У кожної другої пацієнтки з ПЕ (46%; рІ-ІІІ=0,007) за відсутністю клінічної симптоматики, поряд з помірною або зниженою кількістю лактобактерій, виявляли умовно-патогенні бактерії, уреамікоплазми або гриби роду Candida.*

*З 19 пацієнток у 9 (47 %) вагітність настала в першому природньому менструальному циклі після проведеної поліпектомії та запропонованого лікування, 6 (31 %) жінок завагітніли протягом трьох перших менструальних циклів. Решта пацієнток спостерігалась протягом шести місяців, їм було рекомендовано екстракорпоральне запліднення через тривалий термін безпліддя. Протягом двох років у жінок основної групи, що не планували вагітність, рецидиву ПЕ відмічено не було. У 19 (63,3 %) пацієнток другої підгрупи протягом двох років спостереження відмічено рецидив ПЕ. У 11 (30,5 %) жінок, що завагітніли, відбулися фізіологічні пологи, у 3 – пологи ускладнились гіпотонічною кровотечею в ранньому післяпологовому періоді, 3 (11,1 %) жінки зараз виношують вагітність. У пацієнток другої підгрупи вагітність настала лише в 5 (16,6 %) випадках.*

***Висновки.*** *Застосування розробленого способу лікування ПЕ та безпліддя дозволяє відновити репродуктивну функцію в більше, ніж половини жінок. Таким чином, реалізація методу лікування ПЕ свідчить про його позитивний ефект. Окрім того, він дозволяє досягти стійкої ремісії та вирішує медико-соціальні проблеми здоров'я жінок та материнства.*

***Ключові слова:*** *поліп ендметрію; матковий фактор неплідності; невиношування вагітності; екстракорпоральне запліднення.*

## Вступ

На сьогодні поліпи ендометрію (ПЕ) – найбільш поширені структурні аномалії слизової оболонки матки серед тих, що виявляються при нез'ясованому безплідді. Механізм негативного впливу ПЕ на фертильність вивчений погано, проте ряд припущень в публікаціях останніх років все ж таки озвучений. Зокрема вважають, що ПЕ:

• надає механічну перешкоду міграції сперматозоїдів, особливо якщо місцем локалізації поліпів є маткові труби;

• надає анатомічну перешкоду імплантації;

• збільшує продукцію інгібованих чинників, а саме глікоделіну, здатних пригнічувати функції природних кілерів;

• зменшує секрецію факторів імплантації, таких як інсуліноподібний фактор росту зв'язуючий протеїн (IGFBP-1), фактор некрозу пухлини α

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HIRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HIR. PERINAT. MED. (ONLINE)

(TNF-α) та остеопонтін [1].

ПЕ – локальна доброякісна пухлина, яка виходить із базального шару ендометрію, і виникає в результаті нерегулярної проліферації залоз і строми навколо судинної ніжки, що походить зі спіральних артерій [2].

ПЕ досить поширене захворювання. Однак, через переважно безсимптомне існування багатьох з них, точну частоту цієї патології встановити важко. Ряд досліджень стверджують, що ПЕ виявляються, приблизно, у 24-25 % від загальної популяції, за результатами інших – частота виявлення ПЕ коливається в межах 7,8-34,9 %. Їх рідко знаходять у жінок віком до 20 років. [5]. Захворюваність стабільно підвищується зі збільшенням віку, досягаючи піка на п'ятому десятилітті життя, і поступово зменшується після менопаузи. Залежно від досліджуваної популяції, ПЕ діагностують у 24-41 % жінок з ациклічними матковими кровотечами (АМК), у 10-32 % жінок з нез'ясованим безпліддям і у 47 % з ендометріоз-асоційованим безпліддям. У 10 % жінок ПЕ знаходять при автопсії. Деякі дослідники повідомляють, що у хворих, які отримували замісну гормональну терапію (ЗГТ) і тамоксифен частота виявлення ПЕ становить 8-36 % [4].

У сучасному світі прогресивно зростає цінність кожної вагітності. Надзвичайно гостру проблему становить неплідність, спровокована внутрішньоматковою патологією.

Про доцільність проведення гістероскопічного дослідження у жінок, які страждають на безпліддя, сьогодні вже ніхто не дискутує. Результати одного з великих досліджень, присвячених даному питанню, були надзвичайно переконливі. У нього було включено 1000 пацієнток, які готувалися до програм допоміжних репродуктивних технологій і не мали клінічних проявів внутрішньоматкового процесу. Всім жінкам провели одномоментну кольпо-цервікогістероскопію. В результаті, більш ніж у третини (38 %) жінок виявлено внутрішньоматкові утворення: у кожної третьої (32 %) – ПЕ різних розмірів, у 3 % – субмукозні міоми, у 3 % жінок – синехії [3].

Факт збільшення кількості успішних вагітностей, як спонтанних, так і в циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), після попередньої поліпектомії – є доведеним. P'erez-Medina T. та ін. рандомізували 215 безплідних жінок з діагностованими при УЗД ПЕ, яким до внутрішньоматкової інсемінації було проведено або гістероскопічне видалення поліпів, або лише біопсія [6]. В результаті, у жінок після поліпектомії вагітність наставала в 2 рази частіше, ніж після біопсії. Stamatellos I. та співавт. продемонстрували, що у жінок, у яких єдиною причиною безпліддя були ПЕ, після їх гістероскопічного видалення швидкість спонтанного зачаття поліпшилася незалежно від розміру або кількості поліпів, що могло бути пов'язано з нормалізацією імплантаційних факторів в ендометрії [5].

Етіологія ПЕ до теперішнього часу – суцільна «біла пляма». Очевидно лише одне – багатофакторність. Результати великого огляду 1067 досліджень, проведеного групою вчених на чолі з U. Indraccolo в 2013р., дозволив виділити 58 факторів, що викликають розвиток ПЕ. Серед них, безумовно причинними є: гіперестрогенізм, абсолютний або відносний; дисбаланс ER/прогестеронових (PR) рецепторів; запалення/ендометрит; ендометріоз; ожиріння/надлишкова маса тіла; гіпертензія; вік; тамоксифен; ЗГТ; цукровий діабет/інсулінорезистентність [3].

Численні клінічні спостереження дозволяють зробити висновок про наявність двох малопов'язаних між собою станів. Єдине, що фактично їх об'єднує, наявність ПЕ. Концепція «двох шляхів утворення ПЕ» свідчить, що естроген-пов'язаний і естроген-непов'язаний шлях – незалежні один від одного варіанти розвитку подій.

Імовірно, найважливішим є естроген-пов'язаний шлях. Фактори які беруть участь у ньому – гіперестрогенізм, дисбаланс естроген/ПГ, дисбаланс ER/PR, тамоксифен, ендометріоз, ЗГТ, ожиріння. Вік, метаболічний синдром, терапія селективними модуляторами естрогенових рецепторів (SERMs), запалення можуть викликати утворення ПЕ через інші механізми, які ініціюють вже естроген-непов'язаний шлях. Деякі з них можуть сприяти виникненню і зростанню поліпів, будучи одночасно гормональними і негормональними тригерами [1]. При цьому очевидно, що естроген-пов'язаний і естроген-непов'язаний шляхи можуть поєднуватися.

Необхідність розгляду формування ПЕ в ракурсі подвійного шляху полягає в тому, що передбачити, як поведе себе поліп, нітрохи не легше, ніж вгадати наявність власне ПЕ у жінки з АМК, безпліддям або зовсім без будь-яких клінічних проявів. ПЕ, що виникли через естроген-непов'язаний шлях, мають такий потенціал росту і малігнізації, який відрізняється від того, що мають ПЕ сформовані за естроген-пов'язаним шляхом [5]. І цілком зрозуміло, що під час вибору методів протирецидивного лікування, трактувати поліпоз як єдиний багатоетапний процес не зовсім правильно. З огляду на клінічний статус пацієнтки важливо уявляти, який шлях є у неї провідним і розуміти, що кожен з факторів, представлених вище, може самостійно запускати розвиток ПЕ.

**Мета дослідження** – оптимізація лікування пацієнток з ПЕ та безпліддям шляхом застосування віт Е в поєднанні з імуномодулюючою терапією та нестероїдними протизапальними препаратами.

### Матеріал і методи дослідження

У дослідження включено пацієнток віком від 18 до 35 років, які звернулися по консультативну допомогу з метою планування вагітності.

Всім пацієнткам (60) із виявленими порушеннями репродуктивної функції (безпліддя, невиношування вагітності та ПЕ, встановленого за даними ехографічного дослідження), було проведено гістероскопію, після чого призначено лікування.

Після вивчення анамнезу, проведення УЗД органів малого таза, виділено 30 здорових жінок, які склали контрольну групу. Ця категорія жінок не мала гінекологічних захворювань, абортів і внутрішньоматкових втручань в анамнезі та не використовувала внутрішньоматкові методи контрацепції.

Всі пацієнтки дали інформовану письмову згоду на участь в дослідженні. При формуванні груп враховували такі критерії виключення: вади розвитку статевих органів; виражена ендокринна патологія; екстрагенітальні захворювання в гострій або підгострій стадії; антифосфоліпідний синдром; вагітність і лактація; злоякісні новоутворення будь-якої локалізації; використання системної або локальної антибактеріальної терапії протягом попередніх трьох місяців.

Досліджено загальний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, проведено вагінальне дослідження.

Сонографічне дослідження разом з доплерівським картуванням проводили пацієнткам всіх груп за допомогою серії поздовжніх і поперечних перерізів на ультразвукових апаратах Nemio XG («Toshiba», Японія) та Voluson E8 («General Electric», Австрія) з використанням мультичастотного трансвагінального трансдьюсера з частотою 4,0 - 7,5 МГц і при необхідності абдомінального, з частотою 3,5 МГц. Дослідження проводили на 5-9-й день МЦ. Визначали стан і розміри матки (довжину, передньо-задній розмір, ширину), оцінювали структуру міометрія, наявність і характер міоматозних вузлів. При доплерометричному дослідженні оцінювались особливості васкуляризації на основі візуалізації кольорових локусів, що відповідали розташуванню судин.

Ультразвуковий висновок про наявність ПЕ був результатом виявлення овального або округлого утворення середньої або підвищеної ехогенності з чіткою межею між ним і навколишніми тканинами, як правило, у вигляді ан- або гіпоехогенного обідка і з судинною ніжкою. Аналіз ехокартини ПЕ включав в себе оцінку топографії поліповидного утворення в порожнині матки, його розміри, кількість.

Прицільно вивчали структуру М-еха: товщину ендометрію, ехоморфологію, ехогенність. Отримані результати порівнювали з контрольною групою та нормативними показниками, а для ультразвукової діагностики ПЕ використовували бальну систему розроблену М. М. Булановим і співавт. Пороговим значенням для висновку про наявність УЗД ознак вважали 4 бали і більше.

Діагностичну гістероскопію проводили на 7-10-й день МЦ за допомогою обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина) з оптикою 4,0 мм і кутом огляду 30° за загальноприйнятою методикою. Під час гістероскопії оцінювали розміри і форму порожнини матки, наявність деформацій, ендометріоїдних ходів. Оцінювали колір, рівномірність забарвлення, складчастість і неоднорідність товщини ендометрія, наявність крововиливів, поліподібних утворень, внутрішньоматкових синехій, чужорідних тіл в порожнині матки.

Гістерорезектоскопію використовували для видалення великих ПЕ за стандартною методикою через операційний канал діаметром 9,5 мм. Абляція місця прикріплення поліпа здійснювалася за монополярним електродом. В якості активного електрода використовувалась петля (для резекції) або кульковий (для коагуляції) електрод, підключений до електрохірургічного блоку з потужністю струму 60-90 Вт.

Контрольну біопсію ендометрію проводили за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornie на 7-10-й день МЦ всім жінкам з ПЕ, через 3 місяця після лікування, та представницям контрольної групи.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували метод варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної (M), середньої похибки середньої величини (m) та вірогідності (p). Достовірність параметричних величин оцінювали за вірогідністю критерію Ст'юдента, а непараметричних – із застосуванням методу кутового перетворення Фішера. Різницю між величинами чисел вважали достовірною у разі $p<0,05$. Отримані в результаті клінічних досліджень дані опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням статистичних програм «Біостатистика 9» та «STATGRAFICS» для NB SONY VPCSB. Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О. П. Мінцера (2013).

З метою оцінки ефективності запропонованого лікування основну групу було розділено на дві підгрупи: перша – 30 пацієнток, які отримували запропонований лікувально-профілактичний алгоритм та друга – 30 пацієнток, які отримували традиційне лікування.

Критеріями ефективності лікування були: зменшення або зникнення клінічних симптомів захворювання, відновлення репродуктивної функції, відновлення ехографічної картини ендометрію, відновлення морфологічної структури ендометрію, процесів проліферації.

## Результати дослідження та їх обговорення

Обстежувані групи однорідні за складом та презентативні, вік від 26 до 35 років.

Аналіз гінекологічної захворюваності, яка мала місце у обстежених жінок в анамнезі, показав, що практично у 100 % у пацієнток із ПЕ в анамнезі була значна кількість перенесених гінекологічних захворювань, як правило, запального генезу. Звертає також на себе увагу значна частота перенесених запальних захворювань саме нижніх відділів статевого тракту у обстежених жінок з ПЕ. Важливим є також факт, що 37 (32,2 %) пацієнток неодноразово отримували терапію з приводу цервіциту (як екзо- так і ендоцервіцити) без тривалого клінічного ефекту, та 16 (13,9 %) жінок наполегливо лікували кольпіти або бактеріальні вагінози також без помітного поліпшення свого стану. Звертає на себе увагу значна перевага мимовільних викиднів, особливо до 14 тижнів гестації – у 20 (17,4 %) пацієнток, та вагітності, які не розвивалися – у 9 (7,8 %), що може свідчити про перенесені генітальні, в тому числі й вірусні інфекції, тоді як у жінок групи контролю лише в 1 (3,3 %) випадку був викидень до 14 тижнів гестації.

Клінічна картина ПЕ характеризувалася перш за все больовим синдромом (57,5 %), аномальними матковими кровотечами (65,0%). При цьому в анамнезі 67 % жінок з ПЕ були відомості про безпліддя, здебільшого за рахунок вторинного, а епізоди невиношування реєстрували у 23,3 % жінок, що обумовлено раннім початком статевих відно-

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

син (до 18 років), наявністю двох і більше статевих партнерів та «небезпечна», з огляду на можливість інфікування ЗПСШ, статева поведінка.

Видовий склад мікрофлори піхви у жінок з ПЕ представлений різноманітною анаеробною та аеробною флорою в різних поєднаннях, з вираженою перевагою першої. У переважної більшості обстежених жінок контрольної групи – 27 (90,0%) мав місце нормоценоз стану піхви і лише у 3 (10,0%) – тип біоценозу піхви був проміжним. У групі з ПЕ практично у кожної другої жінки (46 %; p I-III = 0,007) за відсутністю клінічної симптоматики, поряд з помірною або зниженою кількістю лактобактерій, виявляли умовно-патогенні бактерії, уреамікоплазми або гриби роду Candida.

Розбіжностей даних гістероскопії з результатами гістологічно встановленого типу ПЕ не відмічалося. Результати гістероскопічного дослідження показали, що ПЕ у жінок репродуктивного віку в 67% випадків були поодинокими, у 22% – в кількості трьох і більше, у 11 % жінок одночасно виявляли два ПЕ. Найчастіше виявлялися залозисті та залозисто-фіброзні ПЕ. За даними гістероскопії найчастішими ознаками запального процесу в ендометрії у жінок цієї групи були: нерівномірна товщина ендометрію (у 27 жінок – 90%), гіперемія слизової оболонки (у 26 жінок – 87%), набряк строми і крапчасті крововиливи (70%) та нерівномірне забарвлення ендометрію (у 13 жінок – 43%).

У пацієнток з ПЕ та безпліддям шляхом імуногістохімічних методик виявлено підвищення окислювальної модифікації білків, таких як віментин та фактор Вілебранда в тканинах поліпів та ендометрію, що дозволило удосконалити лікування та профілактику рецидиву ПЕ при використанні антиоксидантної терапії у 1,8 рази в порівнянні з традиційною терапією.

Пацієнткам першої підгрупи після гістероскопічної поліпектомії призначали доксициклін по 100 мг перорально двічі на день протягом 2 тижнів та віт Е по 100 мг на добу протягом 1 місяця в поєднанні з імуномодулюючою терапією – циклоферон 12,5 % по 2,0 мл внутрішньом`язево № 10 через день та протизапальною терапію з призначенням ректальних свічок, що містять нестероїдні протизапальні компоненти – по 1 свічці на ніч протягом 10 днів. Пацієнткам другої підгрупи призначено традиційну антибіотикопрофілактику після проведеної гістероскопії доксициклін по 100 мг перорально двічі на день протягом 5 днів. Також пацієнтки отримували дуфастон по 10 мг двічі на добу з 11-го по 25-й день МЦ.

Контроль ефективності терапевтичних заходів здійснювали через 3 міс по закінченні лікування. При цьому оцінювалася динаміка клінічних симптомів, проводилося УЗД органів малого таза, гормональне дослідження і аспіраційна біопсія ендометрія (на 7-9-й день МЦ) з наступним морфологічним та імуногістохімічним дослідженням.

Критеріями ефективності проведеної терапії були: зменшення або зникнення клінічних симптомів захворювання, відновлення репродуктивної функції, відновлення ехографічної картини ендометрію, відновлення морфологічної структури ендометрію, нормалізація в ендометрії рівнів імунокомпетентних клітин, процесів проліферації.

При повторному огляді скарги, які характерні для ПЕ, були відсутні у жінок першої підгрупи. Жінкам із безпліддям рекомендовано активне статеве життя, не чекаючи настання менструації. Із 19 пацієнток у 9 (47%) вагітність настала в першому природньому менструальному циклі після проведеної поліпектомії та запропонованого лікування, 6 (31%) жінок завагітніли протягом 3 перших менструальних циклів. Решта пацієнток спостерігалась протягом 6 місяців, їм було рекомендовано екстракорпоральне запліднення через тривалий термін безпліддя. Протягом двох років у жінок основної групи, рецидиву ПЕ відмічено не було.

У пацієнток другої підгрупи симптоми зберігались і при повторних оглядах. Вагітність настала після проведеної поліпектомії протягом року у п’яти жінок (16,6 %). У 19 (63,3%) пацієнток другої підгрупи протягом двох років спостереження відмічено рецидив ПЕ.

У пацієнток контрольної групи вагітність настала в 20 (66,6%) випадках впродовж року.

## Висновок

Застосування розробленого нами способу лікування ПЕ та безпліддям дозволяє відновити репродуктивну функцію більше, ніж у половини жінок. Таким чином, реалізація методу лікування ПЕ свідчить про його позитивний ефект. Окрім того, він дозволяє досягти стійкої ремісії та вирішує медико-соціальні проблеми здоров’я жінок та материнства.

## Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується розширення антиоксидантної терапії з використанням інфузійних антиоксидантних засобів в залежності від рівня імуногістохімічних показників запальних змін в ендометрії, особливо пацієнткам, які готуються до програм ДРТ.

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

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

## Література

1. Гуменецький ІЄ. Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:57-9. doi: 10.11603/24116-4944.2016.1.5987

2. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 № 417 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2011[цитовано 2021 Тра 11]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text

3. Ciscato A, Zare SY, Fadare O. The significance of recurrence in endometrial polyps: a clinicopathologic analysis. Hum Pathol. 2020;100:38-44. doi: 10.1016/j.humpath.2020.03.005

4. Dhemesh N, Hamsho M, Jarbouh H. Endometrial polyp filled with gestational tissues remained undiscovered in an

infertile woman for years: a case report. Oxf Med Case Reports [Internet]. 2020[cited 2021 Mar 23];2020(6):omaa038. Available from: https://academic.oup.com/omcr/article/2020/6/omaa038/5856978 doi: 10.1093/omcr/omaa038

5. Guo L, Gu F, Tan J, Luo L, Gao J, Zhou C. Multiple endometrial polyps is associated with higher risk of chronic endometritis in reproductive-aged women. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(1):389-96. doi: 10.1111/jog.14541

6. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Med [Internet]. 2019[cited 2021 Apr 10];7:2050312119848247. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050312119848247 doi: 10.1177/2050312119848247

## ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ЖЕНЩИН С ПОЛИПАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И БЕСПЛОДИЕМ

***Н.С. Волошинович, А.В. Семеняк, А.А. Андриец, И.Р. Ницович, П.Ю. Токар***

**Буковинский государственный медицинский университет (г.Черновцы, Украина)**

### Резюме

**Введение.** В настоящее время, полипы эндометрия (ПЭ) являются наиболее распространенной патологией слизистой оболочки матки, выявляемой при невынашивании беременности и бесплодии. Однако, остается открытым вопрос о взаимосвязи механизмов, регулирующих процессы пролиферации, с морфофункциональными и микробиологическими особенностями эндометрия, которые нередко подтверждаются изменениями иммуногистохимических показателей и могут иметь значение при лечении.

**Цель исследования.** Оптимизировать результаты лечения пациенток с ПЭ и бесплодием путем применения антиоксидантов в сочетании с иммуномодулирующей терапией и нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 30 здоровых женщин, которые не имели гинекологических заболеваний, абортов и внутриматочных вмешательств в анамнезе, а также не использовали внутриматочных методов контрацепции (контрольная группа), 60 женщин с ПЭ и бесплодием (основная группа) с помощью клинического, микробиологического, бактериологического, эхографического, гистероскопического, патогистологического и лабораторных методов, проведен статистический анализ.

**Результаты исследования.** С целью оценки эффективности предложенного лечения основная группа была разделена на две подгруппы: первая - 30 пациенток, получавших предложенный лечебно-профилактический алгоритм, и вторая - 30 пациенток, получавших традиционное лечение.

После проведения прицельной полипэктомии с базальным слоем эндометрия в месте локализации ПЭ, пациенткам первой подгруппы назначали доксициклин по 100 мг перорально дважды в день в течение 2 недель и вит. Е по 100 мг в сутки в течение 4 недель в сочетании с иммуномодулирующей терапией - циклоферон 12,5% по 2,0 мл внутримышечно №10 через день и противовоспалительную терапию с назначением ректальных свечей, содержащих нестероидные противовоспалительные компоненты - по 1 свече на ночь в течение 10 дней.

Пациенткам второй подгруппы была назначена традиционная антибиотикопрофилактика после проведенной гистероскопии - доксициклин по 100 мг перорально дважды в день в течение 5 дней. Также, пациентки основной группы получали дуфастон по 10 мг дважды в сутки с 11-го по 25-й день МЦ.

Видовой состав микрофлоры влагалища у женщин с ПЭ представлен преимущественно анаэробной флорой. У каждой второй пациентки с ПЭ (46%; p I-III = 0,007) при отсутствии клинической симптоматики, наряду с умеренным или пониженным количеством лактобактерий, выявляли условно-патогенные бактерии,

## OPTIMIZATION WAYS OF THERAPEUTIC MEASURES IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL POLYPS AND INFERTILITY

***N. S. Voloshynovych, A. V. Semeniak, O. A. Andriyets, I. R. Nitsovych, P. Y. Tokar***

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

### Summary

**Introduction.** Currently, endometrial polyps (EMP) are the most common pathology of the uterine mucosa, detected in miscarriage and infertility. However, the question of the relationship between the mechanisms that regulate proliferation processes and the morphofunctional and microbiological features of the endometrium, which are often confirmed by changes in immunohistochemical parameters and may be important in treatment, remains open.

**The aim is to optimize** the results of treatment in patients with EMP and infertility by using antioxidants in combination with immunomodulatory therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Materials and methods.** We examined 30 healthy women who hadn't had any gynecological diseases, abortions or intrauterine interventions in history and had not used intrauterine contraception (the control group), and 60 women with EMP and infertility (the main group) by using clinical, microbiological, bacteriological, ultrasound, hysteroscopic pathohistological and laboratory methods, statistical analysis.

**Results**. In order to assess the effectiveness of the proposed treatment, the main group was divided into two subgroups: the first one included 30 patients who have been receiving the proposed treatment and prevention algorithm and the second one with 30 patients receiving traditional treatment.

After targeted polypectomy with the basal layer of the endometrium at the site of EMP had been provided, the patients of the first subgroup were prescribed to take 100 mg of doxycycline orally twice a day for 2 weeks and 100 mg of vitamin E per day for 4 weeks in combination with immunomodulatory therapy - cycloferon 12.5% 2.0 ml intramuscularly №10 every other day and anti-inflammatory therapy with the appointment of rectal suppositories containing non-steroidal anti-inflammatory components - 1 suppository per night for 10 days.

The patients of the second subgroup were prescribed traditional antibiotic prophylaxis after hysteroscopy: 100 mg of doxycycline orally twice a day for 5 days. Also, the patients of the main group have been receiving 10 mg of duphaston twice a day from the 11th to the 25th day of MC.

The species composition of the vaginal microflora in women with EMP is represented mainly by anaerobic flora. Every second patient with EMP (46%; p I-III = 0,007) in the absence of clinical symptoms, and along with a moderate or reduced number of lactobacilli, was diagnosed with opportunistic bacteria, uremicoplasma or Candida fungus.

Pregnancies occurred in 9 (47%) of the 19 patients in the first natural menstrual cycle after polypectomy and proposed treatment. Six (31%) women became pregnant during the first three menstrual cycles. The remaining patients have been observed during six months and were recommended

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

уреамикоплазмы или грибы рода Candida.

С 19 пациенток в 9 (47%) беременность наступила в первом естественном менструальном цикле после проведенной полипэктомии и предложенного лечения, 6 (31%) женщин забеременели в течение трех первых менструальных циклов. Остальные пациентки наблюдались в течение шести месяцев, им было рекомендовано экстракорпоральное оплодотворение в связи с длительным сроком бесплодия. В течение двух лет у женщин основной группы, которые не планировали беременность, рецидива ПЭ отмечено не было. У 19 (63,3%) пациенток второй подгруппы в течении двух лет наблюдения отмечено рецидив ПЭ. У 11 (30,5%) забеременевших женщин, состоялись физиологические роды, у 3 - роды осложнились гипотоническим кровотечением в раннем послеродовом периоде, 3 (11,1%) женщины сейчас вынашивают беременность. У пациенток второй подгруппы беременность наступила лишь в 5 (16,6%) случаях.

**Выводы.** Применение разработанного способа лечения ПЭ и бесплодия позволяет восстановить репродуктивную функцию в более чем половины женщин. Таким образом, реализация метода лечения ПЭ свидетельствует о его положительном эффекте. Кроме того, он позволяет достичь стойкой ремиссии и решает медико-социальные проблемы здоровья женщин и материнства.

**Ключевые слова:** полип эндометрия; маточный фактор бесплодия; невынашивание беременности; экстракорпоральное оплодотворение.

in vitro fertilization due to long-term infertility. Women of the main group who did not plan to get pregnant had no recurrence of EMP for two years. 19 (63.3%) patients of the second subgroup faced the recurrence of EMP during two years of follow-up. 11 (30.5%) pregnant women gave physiological childbirth; the labor of 3 patients was complicated by hypotonic bleeding in the early postpartum period; 3 (11.1%) women are currently pregnant. In patients of the second subgroup, pregnancy occurred in 5 (16.6%) cases only.

**Conclusions.** The use of the developed method of EMP and infertility treatment allows to restore reproductive function in more than half of women. Thus, the implementation of the method of EMP treatment indicates its positive effect. In addition, it helps to achieve lasting remission and solves the medical and social problems of women's health and motherhood.

**Key words:** Endometrial Polyp; Uterine Infertility Factor; Miscarriage; in vitro Fertilization.

**Контактна інформація:**
**Андрієць Оксана Анатоліївна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-3748-0023
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017

**Контактная информация:**
**Андриец Оксана Анатолиевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-3748-0023
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017

**Contact Information:**
**Oksana Andriyets** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-3748-0023
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017

© Н.С. Волошинович, А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, П.Ю. Токар, 2021

© N.S. Voloshynovych, A.V. Semenyak, O.A. Andriyets, I.R. Nitsovych, P.Y. Tokar, 2021

Надійшло до редакції 12.04.2021 р.
Підписано до друку 15.06.2021 р.

**УДК: 618.3-022.7-036.1-07-08**
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5**

# ВНУТРІШНЬОУТРОБНЕ ІНФІКУВАННЯ ПЛОДУ – РЕАЛІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

***А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, С.В. Коляндрецька, Н.С. Волошинович***

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

***Резюме***

***Вступ.*** *Внутрішньоутробне інфікування плода є однією з найбільш актуальних проблем в акушерстві, оскільки, при відсутності адекватного лікування чи прогресування захворювання, виникає ускладнений перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду. Доволі часто є ситуації, коли розглядається не наявність самого інфекційного агенту, який вражає плід, а наслідки інвазії мікроорганізмів.*

***Мета дослідження.*** *Провести аналіз показників мікроцитозу піхви, цервікального каналу, особливостей перебігу вагітності при інфікуванні плода, ефективність різних схем лікування.*

***Матеріал і методи дослідження.*** *Обстежено 20 здорових жінок, які мали фізіологічний перебіг вагітності (контрольна група), та 62 вагітних з ознаками інфікування плода (основна група) за допомогою клінічного, мікробіологічного, бактеріологічного, серологічного методів, проведено статистичний аналіз, УЗД плода.*

***Результати дослідження.*** *Залежно від триместру, вагітних основної групи розділено на дві підгрупи: перша підгрупа – у терміні 18-24 тижнів (50 вагітних), друга – у терміні 28-34 тижнів (12 вагітних).*

*Проведено статистичний аналіз змін мікроцитозу піхви залежно від терміну. Виявлено достовірну різницю щодо впливу грам негативного диплококу, морфологічно схожого на гонокок, Streptococcus agalactiae у третьому триместрі. Ureaplasma urealyticum, Chlamidia trahomatis у другому триместрі, Trichomonas vaginalis та Mycoplasma hominis незалежно від терміну вагітності.*

*При проведенні УЗД у першій підгрупі виявлено аномальну кількість навколоплідних вод у 24 %, зміни структури плаценти у 14 %, розширення чашково-мискової системи нирок у 52 %, гіперехогенність кишечнику у 60 %, гепатомегалія у 4 %.*

*У другій підгрупі аномальна кількість навколоплідних вод у 16,7 %, зміни структури плаценти у 83,3 %, прогресуюче вкорочення шийки матки у 33,3 %.*

*Вагітним основної групи запропоновано курс специфічної антибактеріальної терапії. За наявності позитивної динаміки впродовж трьох днів (зменшення патологічних виділень, багатоводдя та інших УЗ-ознак інфікування плоду), лікування продовжують. При негативній динаміці чи відсутності ефекту впродовж трьох днів – зміна антибактеріального засобу. При повторній появі ознак – повторний курс зі зміною антибактеріального засобу.*

***Висновки.*** *Встановлено порушення мікроцинозу піхви та цервікального каналу у 80,6 %, у решти – наявність УЗ-ознак інфікування плоду без змін у піхві та цервікальному каналі.*

*Запропоновані схеми антибактеріальної терапії є ефективними у другому триместрі вагітності, що вказує на необхідність проведення обстеження та лікування в цей період, та за наявності структурних змін шийки матки, які спричинені грамнегативним диплококом, морфологічно схожим на гонокок та Trichomonas vaginalis. При розвитку загрози передчасних пологів антибактеріальна терапія є недостатньо ефективною.*

***Ключові слова:*** *внутрішньоутробна інфекція; внутрішньоутробне інфікування плода.*

## Вступ

Відсутність тенденції до зниження кількості випадків внутрішньоутробного інфікування плода (ВІП) є однією з найбільш актуальних проблем в акушерстві, оскільки, при відсутності адекватної діагностики та лікування виникає ускладнений перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду. Поширенню ВІП сприяє поліетіологічність, відсутність чіткого взаємозв'язку між клінічними проявами інфекції у матері та ступенем ураження плоду, багатогранний вплив інфекційного агента на плід, хоча існує ряд певних закономірностей [3].

У розвитку інфекційного процесу в плода мають значення вид збудника, його вірулентність, шляхи проникнення інфекції від матері до плоду, захисні резерви організму матері та здатність плода до імунної відповіді, що ускладнює можливості діагностики, лікування і прогноз [3, 4].

Незважаючи на підвищену увагу до проблеми, не вирішеними залишаються багато питань. Внутрішньоутробна інфекція, як ускладнення, виникає внаслідок гематогенної (трансплацентарної), переважно вірусної або токсо-інфекції (TORCH-комплекс), з ураженням плоду або клінічними проявами інфекції після народження дитини. Вказані ускладнення відображені у міжнародній класифікації хвороб (X перегляду) як аномалії та ураження плода у зв'язку з перенесеними матір'ю лістеріозом, токсоплазмозом (O 35.8), герпес вагітних (O 26.4), ураження плоду внаслідок вірусної хвороби матері цитомегаловірусної, червоної висипки (краснухи) (O 35.3), які клінічно проявляються специфічним симптомокомплексом і виявляються за допомогою дослідження вмісту цервікального каналу, піхви, уретри та дослідження крові на наявність специфічних антитіл (серологічні до-

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HIRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HIR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

слідження). Ураження плода при цьому відбувається, переважно, впродовж раннього фетального періоду (9-22-й тиждень гестації) з формуванням вроджених аномалій розвитку або специфічного симптомокомплексу (синдром затримки розвитку плода (СЗРП), гідроцефалія, кальцифікати мозку, гепатоспленомегалія, важка жовтяниця) [1, 2].

ВІП відображає факт інвазії мікроорганізму в організм плода, що не завжди призводить до розвитку патологічних змін безпосередньо у плода. Це відбувається значно частіше, ніж розвиваються клінічні ознаки хвороби, однак цей термін не використовується як діагноз. У практиці доводиться використовувати такі терміни, як патологічні зміни, виявлені при ультразвуковому антенатальному обстеженні матері (О 28.3) – СЗРП, аномальна кількість навколоплодових вод, зміни структури плаценти, водянка плоду, гідроцефалія, церебральні кальцифікати, розширення чашково-мискової системи нирок, гепатомегалія, гіперехогенність кишечнику. При цьому у частини випадків не виявляються патогенні чи умовно патогенні мікроорганізми, однак антибактеріальна терапія є ефективною [2] .

Доволі часто є ситуації, коли розглядається не наявність самого інфекційного агенту (крім TORCH-комплексу - це група інфекцій, що передається статевим шляхом, а також, деякі умовно-патогенні мікроорганізми), а наслідки інвазії мікроорганізмів – вроджені вади розвитку, дисфункція плаценти, СЗРП, погіршення стану плаценти. Це супроводжується зниженням усіх показників біофізичного профілю плоду, збільшенням частоти передчасних пологів, при цьому, можливий як спонтанний початок пологової діяльності, так і безсимптомні структурні зміни шийки матки з подальшим передчасним відходженням навколоплідних вод, порушення процесу імплантації та плацентації (низька плацентація, передлежання плаценти), наявність кров'яних виділень [3].

ВІП коливається в межах 6-70 % – це більше 20 видів бактерій, вірусів, паразитів, грибів, найпростіших, рикетсій. Інфікування жіночих статевих органів відбувається при сифілісі (наразі, є менш актуальним через скринінгові обстеження, виявлення та лікування), вірусі простого герпесу (якщо виявлений при наявності клінічної картини – до 50 % ураження плоду), папіломавірусі, гемолітичному стрептококу (носіями якого є біля 20-50 %, клінічні прояви до 2 %), фекальному стрептококу, епідермальну стафілококу, мікоплазмозі, уреаплазмозі, бактеріальному вагінозі, гонореї, хламідіозі, кандидозі, трихомоніазі. Проникнення через плаценту можливе не для всіх збудників. При сифілісі, токсоплазмозі, вірусі герпесу, цитомегаловірусі, парвовірусі 19, гепатиті, краснусі, папіломавірусі, параміксовірусах, вітряній віспі та інших вірусах можливе проникнення; при гонореї, хламідіозі та трихомоніазі - незначне проникнення, але це не є перешкодою для ураження плаценти чи розвитку змін, спричинених наявністю запального процесу (вкорочення шийки матки, передчасні пологи) [3, 4, 5] .

З початком ІІ триместру вагітності внутрішнє вічко шийкового каналу стикається з амніоном плода і, при наявності інфекції, мікроорганізми проникають у навколоплідні води. Антимікробні властивості амніотична рідина набуває лише після 20-го тижня вагітності, тому цей період є найбільш небезпечним щодо інфікування мікроорганізмами, які знаходяться у жіночих статевих органах.

**Мета дослідження** - провести аналіз показників мікроцинозу піхви, цервікального каналу, серологічного дослідження, динаміку змін цих показників залежно від терміну вагітності та лікування, оцінити особливості перебігу вагітності при ВІП, ефективність різних схем лікування.

## Матеріал і методи дослідження

Нами обстежено 20 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) та 62 вагітних з ВІП (основна група). Всі пацієнтки дали згоду на проведення діагностичних і лікувальних заходів.

Методи, які використовувалися – клінічний, мікробіологічний, бактеріологічний, серологічний, УЗД плода.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували стандартні методи описової та варіаційної статистики. Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0. Як достовірний критерій відмінностей розглядали $p < 0,05$.

Дослідження погоджено Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету.

## Результати дослідження та їх обговорення

ВІП у вагітних основної групи виявлялося після проведення УЗД з наявністю у результатах обстеження кількох специфічних ознак інфікування плоду, при наявності клінічних ознак запального процесу у матері, клінічно виявленого багатоводдя, результатів бактеріоскопічного, бактеріологічного, серологічного методів дослідження.

Найбільш частими УЗД-ознаками інфікування плоду були: аномальна кількість навколоплідних вод, зміни структури плаценти, розширення чашково-мискової системи нирок, гіперехогенність кишечнику, гепатомегалія.

Залежно від триместру вагітності, коли виявлено ВІП, вагітних основної групи розділено на дві підгрупи: перша підгрупа – у терміні 18-24 тижнів (50 вагітних) після проведення другого УЗ скринінгу стану плода, друга підгрупа – у терміні 28-34 тижнів (12 вагітних) після третього УЗД. Для порівняння використовували контрольну групу із 20 здорових жінок.

Особливості першої підгрупи (у терміні 18-24 тижнів (50 вагітних)):

- у 28 вагітних (56 %) виявлено УЗД-ознаки інфікування плоду, після чого проведено бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень з піхви та цервікального каналу, серологічне дослідження і виявлено умовно патогенні чи патогенні мікроорганізми;
- у 12 (24 %) виявлено клінічні прояви інфекційного процесу в жіночих статевих органах, прогресуюче багатоводдя;

- у 10 вагітних (20 %) виявлено УЗД-ознаки інфікування плоду, які прогресували при динамічному спостереженні, однак патогенних мікроорганізмів не вдалося виявити.

У другій підгрупі (у терміні 28-34 тижнів (12 вагітних)) виявлено як УЗД-ознаки порушення перебігу вагітності, так і наявність патогенних мікроорганізмів у жіночих статевих органах. Особливістю другої підгрупи є наявність ознак загрози передчасних пологів у 6 вагітних (50 %), прогресуюче вкорочення шийки матки у 4 (33,3 %), чого не спостерігалося у першій підгрупі та у вагітних контрольної групи.

При проведенні аналізу результатів мікробіологічного, бактеріологічного, серологічного досліджень встановлено зміни у мікроцинозі піхви та цервікальному каналі у всіх вагітних основної групи, які проявлялися або наявністю патогенних мікроорганізмів, або порушенням мікроцинозу з переважанням умовно патогенної кокової флори.

У вагітних контрольної групи виявлено у виділеннях із піхви та цервікального каналу лактобактерії та у 10 % дріжджоподібні гриби роду Candida, тому всі зміни мікроцинозу піхви у основній групі є достовірними.

Клінічні ознаки запального процесу у піхві, підвищена кількість лейкоцитів у мазках спостерігалися тільки у 12 вагітних першої підгрупи (24 %), у решти кількість лейкоцитів у мазках виділень із піхви не перевищувала 20 в полі зору. Вагітні не пред'являли скарг, які б вказували на запальний процес у жіночих статевих органах, однак відмічали наявність до вагітності періодичних виділень із піхви, які самостійно минали через кілька днів або після місцевого лікування. Такі мікроорганізми як Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, внутрішньоклітинні мікроорганізми та фекальний ентерокок можуть знаходитися у жіночих статевих органах без клінічних проявів, що свідчить про необхідність скринінгових обстежень. Крім того, у 48 % вагітних основної групи виявлено ерозію шийки матки, у 6 % поліп цервікального каналу.

Проведено статистичний аналіз змін мікроцитозу піхви на перебіг вагітності залежно від терміну у двох підгрупах. Виявлено достовірну різницю ($p < 0,05$) щодо впливу грамнегативного диплококу, морфологічно схожого на гонокок, Streptococcus agalactiae у третьому триместрі. Ureaplasma urealyticum, Chlamidia trahomatis проявляють свою агресію у другому триместрі, так як не виявлено даних мікроорганізмів у другій підгрупі. Trichomonas vaginalis та Mycoplasma hominis є однаково агресивними. Herpes simplex (Ig G) та Cytomegalovirus (CMV) (Ig G) виявлено у 18 % у допустимій кількості, тому не можна вважати їх причиною ускладненого перебігу вагітності в даному терміні. Дані результати мають значення для проведення додаткового обстеження та лікування у вагітних з ускладненим перебігом вагітності.

**Таблиця 1**

**Збудники, які виявлено у жінок основної групи у виділеннях із піхви та цервікального каналу при бактеріоскопічному та бактеріологічному методах**

| Збудник | Перша підгрупа у терміні 18-24 тижнів (50 вагітних) | Друга підгрупа у терміні 28-34 тижнів (12 вагітних) |
|---|---|---|
| Ureaplasma urealyticum | 30 % ($p < 0,05$) | - |
| Mycoplasma hominis | 28 % ($p = 0,1$) | 16,7 % |
| Chlamidia trahomatis | 32 % ($p < 0,05$) | - |
| Trichomonas vaginalis | 26 % ($p = 0,152$) | 41,7 % |
| Gardnerella vaginalis | 12 % ($p = 0,258$) | - |
| Enterococcus faecalis | 8 % ($p = 0,413$) | - |
| Streptococcus agalactiae | - | 16,7 % ($p < 0,05$) |
| Грамнегативний диплокок, морфологічно схожий на гонокок | - | 33,3 % ($p < 0,05$) |

У різні терміни вагітності спостерігаються різні прояви інфікування. Нами проведено статистичний аналіз та порівняння двох підгруп. При проведенні УЗД у першій та другій підгрупах виявлено аномальну кількість навколоплідних вод (багатоводдя) та зміни структури плаценти, тому можна вважати, що дані ознаки однаковою мірою можуть бути проявом інфікування незалежно від терміну вагітності. Причому, у половини виявлено багатоводдя при проведенні зовнішнього акушерського обстеження та при вимірюванні окружності живота, що підтвердилось при УЗД плода. У першій підгрупі виявлено також розширення чашково-мискової системи нирок, гіперехогенність кишечнику, гепатомегалія. У другій підгрупі – прогресуюче вкорочення шийки матки. Таким чином, вказані прояви інфікування залежать від терміну вагітності.

**Таблиця 2**

**Ознаки інфікування**

| Збудник | Перша підгрупа у терміні 18-24 тижнів (50 вагітних) | Друга підгрупа у терміні 28-34 тижнів (12 вагітних) |
|---|---|---|
| Багатоводдя | 24 % ($p = 0,1$) | 16,7 % |
| Зміни структури плаценти | 14 % ($p = 0,01$) | 83,3 % |
| Розширення чашково-мискової системи нирок | 52 % ($p < 0,05$) | - |
| Гіперехогенність кишечнику | 60 % ($p < 0,05$) | - |
| Гепатомегалія | 4 % ($p = 0,6$) | - |
| Прогресуюче вкорочення шийки матки | - | 33,3 % ($p < 0,05$) |

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

Вагітним основної групи, у яких виявлено умовно патогенні та патогенні мікроорганізми, було запропоновано курс специфічної антибактеріальної терапії відповідно до виявленого збудника. Вагітним, у яких не виявлено патогенні мікроорганізми, але були УЗ-ознаки інфікування, розпочато антибактеріальну терапію з використанням макролідів.

Критерії виліковуваності та терміни контролю: при проведенні УЗД в динаміці через три дні відмічено зменшення ознак інфікування плоду, через 14 днів встановлено позитивну динаміку розвитку плоду, прогресуюче збільшення передбачуваної маси плода. Таким чином, зроблено висновок про позитивний ефект лікування.

### Особливості лікування

Вагітним основної групи при встановлені діагнозу розпочато антибактеріальну терапію відповідно до виявленого збудника. При цьому є ряд певних особливостей.

**Таблиця 3**

**Антибактеріальна терапія**

| Збудник | Лікування |
|---|---|
| *Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis* | орнідазол у дозі 0,5 двічі на добу впродовж 5-7 днів, на третій день лікування взяття контрольних мазків для бактеріоскопічного обстеження, після чого призначається, за потреби, антибактеріальний препарат, відповідно до виявлених інших збудників |
| *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Chlamidia trahomatis* | макроліди – роваміцин 3 млн ОД двічі на добу тривалістю 10-14 днів чи джозаміцин 1,0 двічі на добу тривалістю 10-14 днів, на третій день лікування та після курсу антибактеріальної терапії взяття контрольних мазків для бактеріоскопічного обстеження |
| *Грамнегативний диплокок, морфологічно схожого на гонокок, Enterococcus faecalis, Streptococcus agalactiae* | напівсинтетичні пеніциліни, наприклад, оспамокс по 500 мг тричі на добу чи флемоксин всередину 500 мг тричі на добу, або цефалоспорини, наприклад, супракс солютаб 400 мг двічі 10-14 днів. При неефективності чи непереносимості вказаних антибіотиків, застосовували макроліди, як препарат резерву; на третій день лікування та після курсу антибактеріальної терапії взяття контрольних мазків для бактеріоскопічного обстеження |

За наявності позитивної динаміки впродовж трьох днів (зменшення патологічних виділень, багатоводдя та інших УЗ-ознак інфікування плоду), лікування продовжують. При негативній динаміці чи відсутності ефекту впродовж трьох днів проводиться зміна антибактеріального засобу. При повторній появі ознак – повторний курс зі зміною антибактеріального засобу.

Отримано такі результати лікування залежно від створених підгруп основної групи.

У 28 вагітних (56 %), в яких був безсимптомний перебіг, виявлено Ureaplasma urealyticum у 10 вагітних (35,7 %), Mycoplasma hominis у 14 (50 %), Chlamidia trahomatis у 9 (32 %), Trichomonas vaginalis у 6 (21,4 %), Gardnerella vaginalis у 2 (7,1 %), Enterococcus faecalis у 2 (7,1 %), грамнегативний диплокок, морфологічно схожий на гонокок у 5 (17,9 %) та розпочато лікування після результатів бактеріологічного та бактеріоскопічного дослідження. Через три дні антибактеріальної терапії позитивна динаміка спостерігалася у 22 вагітних (79 %), у чотирьох (14 %) позитивна динаміка через 6 днів, у двох (7 %) проведено заміну препарату через прогресування ускладнення, незважаючи на антибактеріальну терапію.

Серед 12 вагітних (24 %), у яких виявлено клінічні прояви інфекційного процесу в жіночих статевих органах, прогресуюче багатоводдя: Ureaplasma urealyticum у 5 вагітних (41,7 %), Mycoplasma hominis у 6 (50 %), Chlamidia trahomatis 7 (58,3 %), Trichomonas vaginalis у 7 (58,3 %), Gardnerella vaginalis у 4 (33,3 %), Enterococcus faecalis у 2 (16,7 %), грамнегативний диплокок, морфологічно схожий на гонокок – у 2 (16,7 %). При застосуванні антибактеріальної терапії зменшення клінічних симптомів на другий день відмітили 8 вагітних (66,7 %), решту через два-три дні. УЗД-ознаки інфікування плода прогресивно зменшувалися через три-шість днів.

У решти 10 вагітних (20 %) виявлено УЗД-ознаки інфікування плоду, які прогресували при динамічному спостереженні, однак патогенних мікроорганізмів не вдалося виявити, тому на курс антибактеріальної терапії погодилися 5 вагітних (50 %), у яких одразу було виявлено позитивну динаміку під час лікування. Решта 5 вагітних розпочали лікування через два тижні, що також було ефективним (50 %).

Вагітним другої підгрупи розпочато антибактеріальну терапію відповідно до виявлених збудників, при цьому встановлено зменшення та відсутність ознак загрози передчасних пологів у 4 вагітних з 6 (66,7 %).

У вагітних із прогресуючим вкороченням шийки матки виявлено грамнегативний диплокок, морфологічно схожий на гонокок та Trichomonas vaginalis, тому було призначено антибактеріальну терапію, під час якої не виявлено прогресуючого вкорочення шийки матки. У подальшому також призначено препарати прогестерону та проведено корекцію стану за допомогою акушерського песарію. Вагітності жінками були доношені.

Наведені дані свідчать про вищу ефективність антибактеріальної терапії у другому триместрі. Антибактеріальна терапія була ефективною у випадках структурних змін шийки матки, що потребує подальших досліджень та, ймовірно, перегляду тактики ведення таких пацієнтів.

Рекомендований план обстеження вагітних для попередження ВІП:

- допологова підготовка, яка включає виявлення умовнопатогенних, патогенних мікроорганізмів і вірусів та ефективне лікування;

- за наявності в анамнезі чи на момент вагітності скарг на патологічні виділення або ознаки запального процесу у жіночих статевих органах проводити мікроскопічне та бактеріологічне обстеження виділень із піхви та цервікального каналу, серологічне дослідження для виявленні інфекцій TORCH-комплексу, інфекцій, що передаються статевим шляхом, умовно-патогенної мікрофлори кілька разів впродовж вагітності;

- при наявності ознак загрози передчасних пологів, безсимптомному вкороченні шийки матки у третьому триместрі вагітності – негайне обстеження та призначення відповідної антибактеріальної терапії.

## Висновки

1. При аналізі показників мікроцинозу піхви, цервікального каналу, серологічного дослідження встановлено порушення мікроцинозу піхви та цервікального каналу у 80,6 %, у решти – наявність УЗ-ознак інфікування плоду без змін у піхві та цервікальному каналі.

2. Виявлено достовірну різницю щодо впливу грамнегативного диплококу, морфологічно схожого на гонокок, Streptococcus agalactiae у третьому триместрі. Ureaplasma urealyticum, Chlamidia trahomatis у другому триместрі. Trichomonas vaginalis та Mycoplasma hominis є однаково агресивними.

3. Запропоновані схеми антибактеріальної терапії були вдвічі ефективніші у другому триместрі вагітності, що вказує на необхідність проведення обстеження та лікування в цей період. При загрозі передчасних пологів антибактеріальна терапія є недостатньо ефективною.

4. Важливим є ефективність антибактеріальної терапії за наявності структурних змін шийки матки, які спричинені грамнегативним диплококом, морфологічно схожим на гонокок та Trichomonas vaginalis, що вказує на необхідність проведення бактеріоскопічного, бактеріологічного методів дослідження та призначення антибактеріальної терапії у таких пацієнтів.

## Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідження рівня гормонів фето-плацентарного комплексу у другому та третьому триместрах вагітності.

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

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

## Література

1. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. Наказ МОЗ України від 15.07.2011р. № 417[Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2011 [оновлено 2016 Кві 13; цитовано 2021 Тра 16]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text

2. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Перинатальні інфекції". Наказ МОЗ України від 27.12.2006р. № 906[Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006 [цитовано 2021 Тра 6]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0906282-06#Text https://z-l.com.ua/ua/new906/

3. Tian S, Ali A, Weitkamp J-H. Congenital Infections, Part I: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella, and Herpes Simplex. NeoReviews[Internet]. 2010[cited 2021 Apr 30];11(8):e436-e46. Available from: https://neoreviews.aappublications.org/content/11/8/e436.short

4. Punches BE, Johnson KD, Gillespie GL, Acquavita SA, Felblinger DM. A Review of the Management of Loss of Pregnancy in the Emergency Department. J Emerg Nurs. 2018;44(2):146-55. doi: 10.1016/j.jen.2017.11.001

5. Marino T, Smith SE, Laartz B. Viral Infections and Pregnancy. MedScape. Infectious Diseases[Internet]. 2011[updated 2017 May 2; cited 2021 May 17]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/235213-overview

## ВНУТРИУТРОБНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ПЛОДА - РЕАЛИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

***А.В. Семеняк, О.А. Андриец, И.Р. Ницович, С.В. Коляндрецікая, Н.С. Волошинович***

**Буковинский государственный медицинский университет (г.Черновцы Украина)**

## Резюме

**Вступление.** Внутриутробное инфицирование плода является одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве, так как при отсутствии адекватного лечения или прогрессирование заболевания, возникает осложнённое течение беременности, родов, послеродового периода. Довольно часто бывают ситуации, когда рассматривается не наличие самого инфекционного агента, который поражает плод, а последствия инвазии микроорганизмов.

**Цель исследования.** Провести анализ показателей микроциноза влагалища, цервикального канала, особенностей течения беременности при инфицировании плода, эффективность различных схем лечения.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 20 здоровых женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа) и 62 беременных с признаками инфицирования плода (основная группа) с помощью клинического, микробиологического, бактериологического, серологического методов, проведен статистический анализ, УЗИ плода.

**Результаты исследования.** В зависимости от триместра, беременные основной группы разделены на две подгруппы: первая подгруппа – в сроке 18-24 не-

## INTRAUTERINE FETAL INFECTION - THE REALITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

***A.V. Semeniak, O. A. Andriyets, I. R. Nitsovych, S. V. Koliandretska, N. S. Voloshynovych***

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

## Summary

**Introduction.** Intrauterine infection of the fetus is one of the most important problems in obstetrics. The absence of adequate treatment leads to a number of complications that develop during pregnancy, childbirth, and postpartum period. There are often situations when the consequences of the invasion of microorganisms are more important than the presence of an infectious agent itself.

**The aim is to analyze** the indicators of microcytosis of the vagina, cervical canal, the peculiarities of pregnancy with infection of the fetus, and the effectiveness of various treatment regimens.

**Material and methods.** 20 healthy women with physiological course of pregnancy (the control group) and 62 pregnant women with signs of fetal infection (the main group) were examined using clinical, microbiological, bacteriological, serological methods, statistical analysis, and fetal ultrasound.

**Results.** Depending on the trimester, pregnant women of the main group were divided into two subgroups: the first subgroup - at 18-24 weeks (50 pregnant women), the second - at 28-34 weeks (12 pregnant women).

**The statistical analysis of changes** in vaginal microcynosis was conducted depending on the term. The

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

дель (50 беременных), вторая – в сроке 28-34 недель (12 беременных).

Проведен статистический анализ изменений микроциноза влагалища в зависимости от срока. Выявлено достоверную разницу относительно влияния граммнегативного диплококка, морфологически похожего на гонококк, Streptococcus agalactiae в третьем триместре. Ureaplasma urealyticum, Chlamidia trahomatis во втором триместре, Trichomonas vaginalis и Mycoplasma hominis независимо от срока беременности.

При проведении УЗИ в первой подгруппе выявлено аномальное количество околоплодных вод в 24 %, изменения структуры плаценты в 14 %, расширение чашечно-лоханочной системы почек у 52 %, гиперехогеннисть кишечника у 60 %, гепатомегалия в 4 %. Во второй подгруппе аномальное количество околоплодных вод в 16,7 %, изменения структуры плаценты в 83,3 %, прогрессирующее укорочение шейки матки в 33,3 %.

Беременным основной группы предложено курс специфической антибактериальной терапии. При наличии положительной динамики в течение трёх дней (уменьшение патологических выделений, многоводие и других УЗ-признаков инфицирования плода), лечение продолжают. При отрицательной динамике или отсутствии эффекта в течение трёх дней – изменение антибактериального средства. При повторном появлении признаков – повторный курс с изменением антибактериального средства.

**Выводы.** Установлены нарушения микроциноза влагалища и цервикального канала в 80,6 %, у остальных – наличие УЗ-признаков инфицирования плода без изменений во влагалище и цервикальном канале.

Предложенные схемы антибактериальной терапии эффективны во втором триместре беременности, что указывает на необходимость проведения обследования и лечения в этот период, и при наличии структурных изменений шейки матки, вызванных граммотрицательным диплококком, морфологически похожим на гонококк и Trichomonas vaginalis. При угрозе преждевременных родов антибактериальная терапия недостаточно эффективна.

**Ключевые слова:** внутриутробная инфекция; внутриутробное инфицирование плода.

significant difference regarding the effect of gram negative diplococci, morphologically similar to gonococcus, Streptococcus agalactiae in the third trimester was found out along with Ureaplasma urealyticum, Chlamidia trahomatis in the second trimester and Trichomonas vaginalis and Mycoplasma hominis regardless of trimester.

Ultrasound in the first subgroup revealed a syndrome of fetal growth retardation in 20 % of women, an abnormal amount of amniotic fluid in 24 %, changes in the structure of the placenta in 14 %, enlargement of the pelvic system of the kidneys in 52 %, intestinal hyperechogenicity in 60 %, and hepatomegaly in 4 % of cases. In the second subgroup, the abnormal amount of amniotic fluid was found in 16.7 % of pregnant women, changes in the structure of the placenta in 83,3 %, and progressive shortening of the cervix in 33.3 % of cases.

Pregnant women of the main group were offered a course of specific antibacterial therapy.

In case of positive dynamics within three days (reduction of pathological secretions, polyhydramnios and other ultrasound signs of fetal infection), treatment is continued. In case of negative dynamics or no effect within three days antibacterial agent must be changed. If symptoms reoccur, a repeat course with a new antibacterial agent is prescribed.

**Conclusions.** Disorders of vaginal microcynosis and cervical canal were found in 80.6% of pregnant women, the rest of them were diagnosed with the ultrasound signs of infection of the fetus without changes in vagina and cervical canal.

The proposed regimens of antibacterial therapy are effective in the second trimester of pregnancy, indicating the necessity of examination and treatment during this period, and in case of structural changes in the cervix caused by gram-negative diplococci, morphologically similar to gonococcus and Trichomonas vaginalis. Antibacterial therapy is not effective enough in case of the development of placental dysfunction, and the threat of premature birth in the third trimester.

**Key words:** Intrauterine Infection of the Fetus.

**Контактна інформація:**
**Андрієць Оксана Анатоліївна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
**Контактна адреса:** площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-3748-0023
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017

**Контактная информация:**
**Андриец Оксана Анатолиевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
**Контактный адрес:** площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58002, Украина.
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-3748-0023
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017

**Contact Information:**
**Oksana Andriyets** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
**Contact Address:** Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-3748-0023
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017

© А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, С.В. Коляндрецька, Н.С. Волошинович, 2021

© A.V. Semenyak, O.A. Andriyets, I.R. Nitsovych, S.V. Kolyandretska, N.S. Voloshinovich, 2021

Надійшло до редакції 23.04.2021 р.
Підписано до друку 10.06.2021 р.

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

**УДК: 616.334-007.271**
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.6**

# РІДКІСНІ КОЛОРЕКТАЛЬНІ МАЛЬФОРМАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

***О.Д. Фофанов, В.О. Фофанов, А.П. Юрцева***

Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ, Україна)

***Резюме.*** *В статті наведено літературні дані та власні спостереження деяких рідкісних вроджених вад колоректальної зони у новонароджених дітей, які вимагають хірургічного лікування. Це такі вади, як вроджений товстокишковий мішок та вроджена сегментарна дилатація товстої кишки. В країнах Європи та Північної Америки відмічено одиничні випадки народження дітей з цими вадами, частіше вони зустрічаються у країнах Азії, особливо – в Індії. Діагностика та хірургічна корекція таких вроджених вад викликають труднощі, пов'язані з недостатньою інформованістю дитячих хірургів, неонатологів, педіатрів про цю патологію. Наведено дані про клінічні прояви, антенатальну та постнатальну діагностику і тактику лікування, а також про гістопатологічну структуру ураженої товстої кишки при цих вадах.*

*Аналіз літературних даних та представлені клінічні спостереження вродженого товстокишкового мішка та вродженої сегментарної дилатації товстої кишки у новонароджених свідчать про можливість їх антенатальної і доопераційної діагностики. Зроблено висновок про те, що у дітей з аноректальними мальформаціями та хворобою Гіршпрунга необхідно проводити ретельну диференційну діагностику з вродженим товстокишковим мішком та сегментарною дилатацією товстої кишки, оскільки тактика їх хірургічної корекції суттєво відрізняється від тактики при поширених аноректальних мальформаціях та при лікуванні хвороби Гіршпрунга.*

***Ключові слова:*** *вроджений товстокишковий мішок; вроджена сегментарна дилатація товстої кишки; діти.*

### Вступ

Крім поширених вад розвитку колоректального відділу травного тракту, таких як аноректальні мальформації, хвороба Гіршпрунга, доліхоколон та деякі інші, зустрічаються рідкісні вроджені вади прямої та товстої кишок. Діагностика таких вроджених вад, їх хірургічна корекція викликають труднощі, пов'язані з недостатньою інформованістю дитячих хірургів, лікарів неонатологів та педіатрів щодо цієї патології.

**Метою даної статті** є ознайомлення лікарів з літературними даними та власними спостереженнями деяких рідкісних вроджених вад колоректальної зони, які вимагають хірургічного лікування.

Однією з таких рідкісних вад є вроджений товстокишковий мішок (ВТМ). У літературі ця вада зустрічається також під назвою «вроджений ректальний мішок», в англомовній літературі прийнято термін «Congenital Pouch Colon». При цій ваді уся товста кишка або її частина розширена у вигляді мішка діаметром від 5 до 15 см. Дистальна частина цього мішка відкривається у сечостатеві органи у вигляді нориці [1, 2, 3].

Вперше ваду описав Spriggs у 1912 р. [4]. Термін «Pouch Colon Syndrome» вперше запропонував Narasimharao K. L. у 1984 р. [5]. Анатомічні деталі були описані також Wakhlu та Chadha [4, 6]. Вада частіше зустрічається у хлопчиків. В країнах Європи та Північної Америки відмічено одиничні випадки народження дітей з ВТМ, проте з високою частотою ВТМ зустрічається у країнах Азії, особливо – у Індії, де, в залежності від регіону (найчастіше у північних регіонах), частота досягає 6-26% від усіх дітей з аноректальними мальформаціями. Тому в літературі найбільше клінічних спостережень ВТМ представлено саме авторами з Індії. Пацієнти з Індії складають 92% серед усіх опублікованих у світовій літературі описів випадків даної вади. ВТМ дуже часто поєднується з аноректальною агенезією, агенезією ободової кишки, а також – з міхурово-сечовідним рефлюксом високого ступеня, подвоєнням апендикса [7, 8, 9, 10].

Згідно класифікації, яку запропонував K. L. Narasimharao у 1984 р., розрізняють 4 типа ВТМ в залежності від довжини збереженої товстої кишки проксимальніше товстокишкового мішка (рис. 1). При I типі ВТМ товста кишка проксимальніше мішка практично відсутня, здухвинна кишка впадає безпосередньо в мішок; при II типі – в мішок впадає сліпа кишка, збережений апендикс; при III типі збережені сліпа і частина висхідної кишки, при IV типі – товста кишка максимально збережена, до її лівих відділів [5]. Окремо деякі автори виділяють V тип ВТМ, при якому є 2 ректальних мішка.

Макроскопічно ВТМ являє собою мішкоподібне розширення товстої кишки, яке має діаметр 10-15 см. В нього входить тонка або товста кишка. Стінки мішка потовщені, гіпертрофовані, є розширені і деформовані tenia, гаустри не виражені. Мішок заповнений меконієм, дистальний відділ мішка закінчується високою широкою фістулою в урогенітальний тракт. У хлопчиків фістула відкривається у сечовий міхур, у дівчаток – в піхву. Часто у дівчат є спільна фістула в піхву і міхур (колоклоакальна фістула). ВТМ має дуже коротку брижу зі слабо вираженими судинними аркадами, інколи брижа відсутня і судини розпластані на самому мішку [2, 6, 11].

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

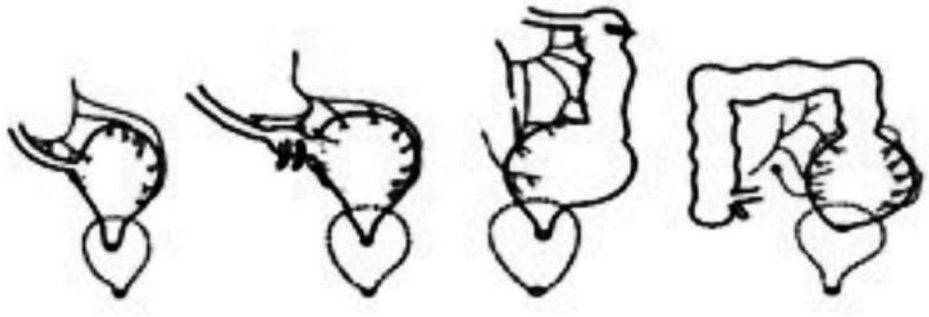

**Рис. 1. Схематичне зображення різних типів ВТМ.
Рисунок з книги Holschneider M.A., Hutson M.J. [7]**

Запропонована теорія ембріогенезу ВТМ, згідно якої вада зумовлена ранньою внутрішньоутробною оклюзією нижньої брижової артерії. Ця теорія також пояснює часте поєднання ВТМ з ректальною агенезією, оскільки відомо, що нормальний розвиток прямої кишки забезпечується кровопостачанням через гілки внутрішньої здухвинної артерії [2, 6]. В літературі описані одиничні випадки Y- подібного подвоєння товстої кишки проксимальніше товстокишкового мішка та рідкісні безноричні варіанти ВТМ.

У вітчизняній літературі описів ВТМ нами не знайдено. Тому хочемо поділитися нашим клінічним спостереженням цієї вади у новонародженої дитини.

**Клінічне спостереження 1.** Дитина Р., дівчинка, вік 2 доби, доставлена у відділення інтенсивної терапії новонароджених дітей обласної дитячої клінічної лікарні 04.10.17 р. Народилася від II фізіологічної вагітності, I пологів з масою тіла 2980 г, в термін гестації 40 тижнів, оцінка за шкалою Апгар 8-9 балів. Під час вагітності (20 тижнів) при ультразвуковому дослідженні у плода діагностовано об'ємне утворення в черевній порожнині.

Загальний стан при поступленні тяжкий. Дитина в'яла, рухова активність знижена, м'язевий тонус знижений. Шкіра іктерична. У дитини відсутній задній прохід, є незначні виділення меконію з піхви. У піхві виявлено широку норицю, в яку введено катетер і відмито через нього меконій. Живіт звичайної форми, при пальпації нижче пупка визначається об'ємне утворення, обмежено рухоме, неболюче.

Лабораторне обстеження при поступленні показало гіпербілірубінемію. На оглядовій рентгенограмі живота значно роздуті петлі кишок, в лівій половині живота візується великих розмірів порожнисте утворення, заповнене газом (рис. 2А). Рентгенографія органів грудної клітки без патологічних змін.

При УЗД живота виявлено розширення порожнистої системи лівої нирки (ниркова миска до 18 мм, чашечки до 13 мм), проксимальний відділ лівого сечоводу поширений до 11 мм. В нижньому відділі живота візується порожнисте об'ємне утворення великих розмірів з дрібнодисперсним вмістом (рис. 2Б).

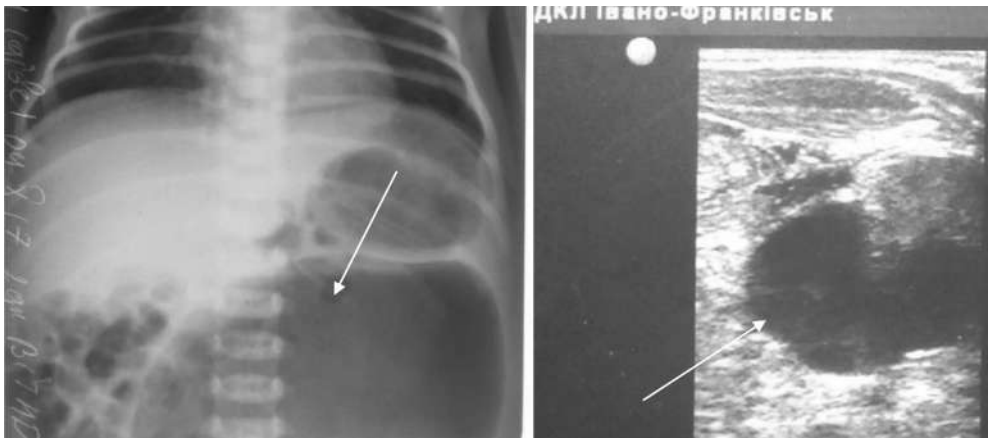

**Рис. 2. А. Оглядова рентгенограма живота новонародженої дитини.
Б. Ультрасонограма живота новонародженої дитини.
Стрілками вказано газовий міхур ВТМ**

Після передопераційної підготовки 20.10.2017 р. дитині проведена операція: лапаротомія, резекція ВТМ, ліквідація колоклоакальної нориці, кінцева асцендостомія (хірург професор Фофанов О.Д.). При ревізії черевної порожнини виявлено, що пряма, сигмовидна, низхідна, поперечноободова кишки відсутні. В лівій половині живота виявлене великих розмірів (12х15х12 см) кистоподібне розширення товстої кишки. Відстань від ілеоцекального кута до даного утворення 12 см, апендикс наявний. Стінки цього утворення різко потовщені, гіпертрофовані, є деформовані teniae,

гаустри відсутні. Утворення зрощене з сечовим міхуром і має з ним спільну стінку, також мішок зрощений з дворогою маткою, від нього йде нориця у піхву і сечовий міхур, які являють собою спільну порожнину (клоака). Всередині мішок містить меконій. Товстокишковий мішок має недорозвинуту брижу, поширені кровоносні судини розпластані по його стінці (рис. 3).

Подібні зміни розцінено, як ВТМ, асоційований з аноректальною агенезією, тип III. ВТМ мобілізовано, відділено від матки і сечового міхура. Норицю пересічено і ушито. Накладено кінцеву асцендостому.

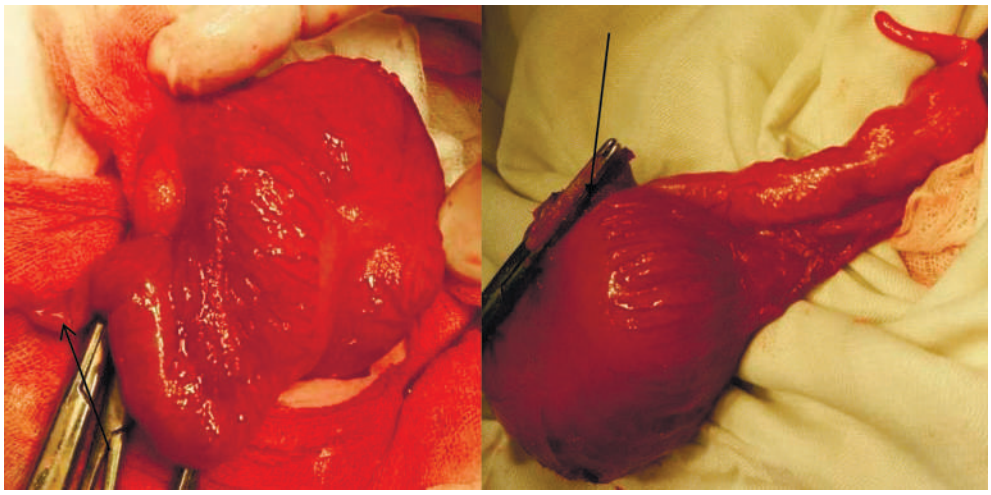

**Рис. 3. Інтраопераційне фото ВТМ у новонародженої дівчинки. А - до його мобілізації (стрілкою вказано апендикс); Б - після його мобілізації і ліквідації колоклоакальної нориці (стрілкою вказано куксу нориці)**

Клінічний діагноз: множинні вади розвитку: аноректальна агенезія, агенезія товстої кишки, вроджений товстокишковий мішок з колоклоакальною норицею, тип III, дворога матка, лівобічний вроджений уретерогідронефроз; пневмонія новонародженої дитини; внутрішньошлуночковий крововилив; жовтяниця неонатальна; функціонуюче овальне вікно.

Післяопераційний перебіг без ускладнень. 03.11.2017 р. дитина виписана зі стаціонару в задовільному стані. Колостома функціонує добре, вагу набирає адекватно.

Іншою рідкісною вадою розвитку товстої кишки є сегментарна дилатація товстої кишки (Congenital segmental dilatation of the colon) [12, 13, 14]. Вроджена сегментарна дилятація товстої кишки (СДТК) – це рідкісна вада, яка характеризується локальним розширенням товстої кишки з різким переходом між нормальними і розширеним сегментами. Вада відноситься до групи Гіршпрунг-подібних захворювань з нормальними гангліозними клітинами. Сегментарна дилятація кишечника може зустрічатися у різних відділах травного тракту – від дванадцятипалої до прямої кишки. В літературних джерелах переважно зустрічаються описи дилятації товстої кишки [15, 16]. Вперше описали СДТК Swenson і Rathauser у 1959 році [17]. В англомовній літературі є одиничні описання вади, у вітчизняній літературі описання її нами не знайдено. Переважно ваду описано у дітей, дуже рідко – у новонароджених. В огляді літератури, проведеному Mahadevaiah та співав. (2011), було знайдено лише 9 описаних випадків СДТК у новонароджених у світовій літературі [18].

Характерними ознаками вродженої СДТК є виражене розширення сегменту товстої кишки (діаметром більше 15 см) з різким переходом до нормальної ободової кишки проксимальніше і дистальніше розширеної ділянки; знижена моторика дилятованого сегменту кишки; відсутність tenia coli в ураженій частині; посилена серозна васкуляризація, що йде від розширеної маргінальної ободової артерії [19].

Клінічно вроджена СДТК переважно проявляється у дитячому віці (дуже рідко в неонатальному періоді) симптомами часткової низької кишкової непрохідності, що нагадують хворобу Гіршпрунга. В неонатальному періоді вада переважно діагностується інтраопераційно [12, 18, 20]. Ми хочемо поділитися нашим спостереженням даної вади у новонародженої дитини, у якої діагноз був встановлений до операції.

**Клінічне спостереження 2.** Дитина Г., хлопчик, вік 1 доба, доставлений у відділення інтенсивної терапії новонароджених дітей обласної дитячої клінічної лікарні 01.10.18 р. Народився від III вагітності, II пологів з масою тіла 38000 г, в термін гестації 39 тижнів, оцінка за шкалою Апгар 7-8 балів. Вагітність у матері перебігала на фоні анемії легкого ступеня. В термін гестації 36 тижнів при ультразвуковому дослідженні у плода діагностована вроджена вада кишечника (неуточнена).

Наприкінці першої доби життя у дитини виникла блювота застійним вмістом, меконій не відходив. Загальний стан при поступленні тяжкий. Дитина в'яла, шкіра блідо-рожева, суха, тургор її знижений. Живіт збільшений в розмірах, асиметричний, праворуч контурується об'ємне утворення, при пальпації – утворення обмежено рухоме, неболюче. При перкусії над утворенням визначається тимпаніт. У дитини задній прохід сформований нормально, при промиванні товстої кишки

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HIRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HIR. PERINAT. MED. (ONLINE)

отримано лише безбарвні комочки /грудочки?/ слизу. Сечопуск не порушений, сеча візуально чиста. При зондуванні шлунка отримано до 20,0 мл застійного вмісту.

При лабораторному обстеженні значних відхилень від норми не виявлено. На оглядовій рентгенограмі живота значно роздуті петлі кишок, які зміщені ліворуч. В правій половині живота візуалізується великих розмірів порожнисте утворення, заповнене газом (рис. 4). При ультразвуковому дослідженні живота виявлено розширені петлі кишок, виражений метеоризм. При ультразвуковому дослідженні серця у дитини виявлено незарощене овальне вікно (5 мм), при нейросонографії – дрібні кисти головного мозку.

За клінічними та рентгенологічними ознаками у дитини запідозрено вроджену ваду кишечника – вроджену СДТК, яка ускладнилася вродженою низькою кишковою непрохідністю.

Після проведення передопераційної підготовки 02.10.2018 р. дитині проведена операція: лапаротомія, резекція вродженої сегментарної дилятації товстої кишки, ілеотрансверзостомія, підвісна ентеростомія (хірург – професор Фофанов О.Д.). При ревізії черевної порожнини у правій половині живота виявлене великих розмірів (18х15х13 см) кистоподібне розширення товстої кишки, яке починається від ілеоцекального кута і закінчується в проекції середини поперечноободової кишки.

**Рис. 4. Оглядова рентгенограма живота новонародженої дитини. Стрілкою вказано газовий міхур СДТК. Петлі кишок зміщені ліворуч**

Апендикс розташований безпосередньо на нижньому полюсі розширеної товстої кишки, не змінений. Стінки цього мішкоподібного утворення гіпертрофовані, в стінці його teniae coli та гаустри відсутні. Брижа патологічного утворення тонка і недорозвинута, однак містить сітку розширених кровоносних судин, які розповсюджуються до середини розширеної кишки і розпластані на її поверхні з брижового боку. Тому кишка з брижового боку виглядає, як гіперемована, з чіткою демаркацією з протилежною половиною кишки. Дане утворення в просвіті містить газ і рідкий меконій, просвіт мішка з'єднаний з привідною частиною тонкої кишки, яка виглядає нормальною (рис. 5). Дистальніше утворення є звужена (нефункціонуюча) ободова кишка. Перевести вміст з розширеної ділянки у дистальному напрямку в товсту кишку неможливо, хоч у місці дистального переходу дилятованої кишки у звичайну ободову візуально механічної непрохідності (атрезії чи стенозу) кишки не виявлено.

Подібні зміни розцінено, як рідкісну вроджену ваду – вроджену СДТК, яка викликала повну низьку вроджену кишкову непрохідність. Уражену частину ободової кишки разом з апендиксом мобілізовано, резектовано (рис. 6). Накладено ілео-трансверзоанастомоз кінець в бік однорядним безперервним швом (PDS 5-0). У зв'язку зі значною диспропорцією привідного і відвідного сегментів також накладено підвісну ентеростому на 20 см проксимальніше анастомозу для декомпресії останнього.

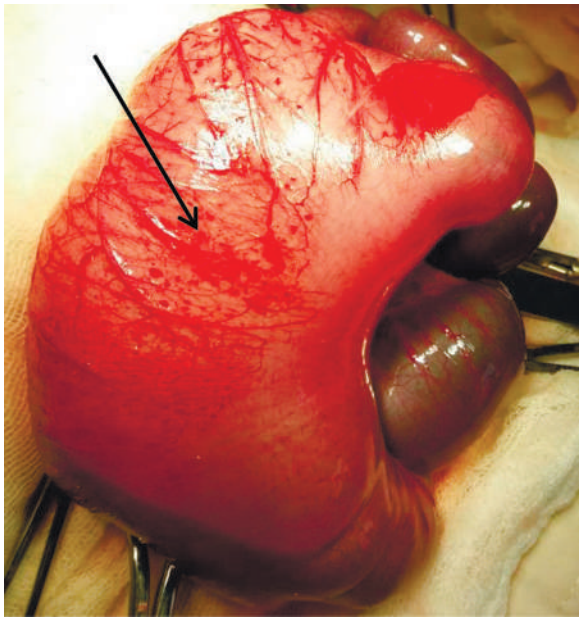

**Рис. 5. Інтраопераційне фото вродженої сегментарної дилятації товстої кишки у новонародженого хлопчика до його видалення. Стрілкою вказано зону сітки розширених і звивистих кровоносних судин (на брижовому боці кишки)**

Клінічний діагноз: низька вроджена кишкова непрохідність, зумовлена вродженою сегментарною дилятацією товстої кишки; ішемічна нефропатія; жовтяниця неонатальна; геморагічна хвороба новонародженого; двобічна пієлоектазія; геморагічна ретинопатія обох очей.

При гістопатологічному дослідженні ураженої (дилятованої) ділянки товстої кишки виявлено, що слизова оболонка з множинними збільшеними келихоподібними клітинами, гіпотрофованими залозами, імбібована меконієм. Підслизовий шар місцями нерівномірно потовщений з розростанням

грубої волокнистої сполучної тканини, набряклий, повнокровний, з тромбозом судин, геморагічним просяканням та вогнищевими змішаноклітинними інфільтратами. М'язові волокна нерівномірно потовщені, місцями стоншені, повнокровні з наявністю гангліїв з ознаками дисплазії (рис. 7). Серозний шар набряклий, повнокровний.

**Рис. 6. Вроджена сегментарна дилятація товстої кишки після видалення. Стрілкою вказано червоподібний відросток**

При дослідженні проксимального відділу товстої кишки (до розширення) виявлено, що резектовані краї повнокровні, набряклі, з частковою десквамацією епітелію та вогнищевою змішаноклітинною інфільтрацією шарів. При дослідженні дистального відділу товстої кишки виявлено набряк усіх шарів, з дрібними виразками слизової оболонки, частковою десквамацією та імбібіцією меконієм. Вогнищеві змішаноклітинні інфільтрати підслизового шару. Ділянки вогнищевої лімфоїдної гіперплазії в слизовому та підслизовому шарах з накопичення мономорфних лімфоцитів пластами та по типу лімфоїдних фолікулів, без гермінативних центрів. Нервові ганглії наявні, деякі з них з ознаками дисплазії.

Післяопераційний перебіг без ускладнень. 30.10.2018 р. дитина виписана зі стаціонару в задовільному стані. 15.04.2019 р. дитині проведена операція – закриття підвісної ентеростоми. Після виписки почуває себе добре, скарг немає, пасаж по травному тракту не порушений, вагу набирає адекватно. При ультразвуковому обстеженні живота патологічних утворень не виявлено.

**Обговорення.** При гістопатологічних дослідженнях ВТМ виявляють ознаки гострого або хронічного запалення слизового та підслизового

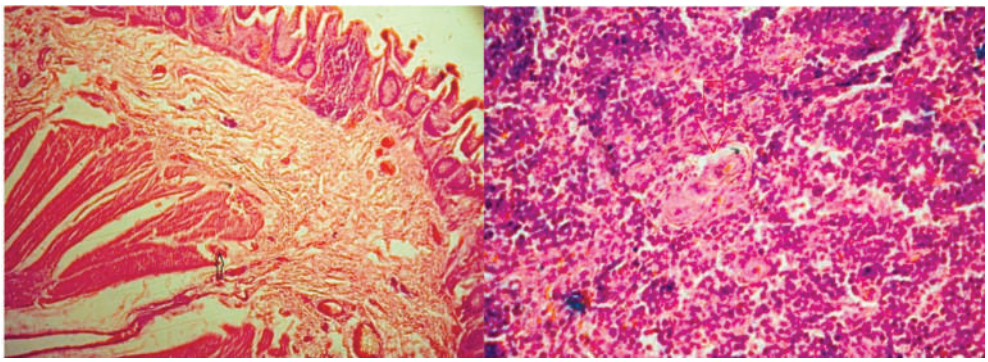

**Рис. 7. Мікропрепарати дилятованого відрізку товстої кишки. Окраска гематоксилін-еозином. А – дезорганізація м'язових волокон (вказано стрілками); Б – дисплазований ганглій (вказано стрілкою).**

шарів мішка, локальне або генералізоване витончення та дезорганізацію м'язових шарів (особливо зовнішнього), зменшення кількості зрілих гангліозних клітин, нейрональну гіперплазію і гіпертрофію нервових сплетінь. У частини хворих у стінці мішка виявляють ектоповані гетеропластичні тканини. Дані зміни показують, що стінка ВТМ за будовою являє собою аномально розвинуту стінку товстої кишки і подібна до сегментарної дилатації товстої кишки. Виявлені патогістологічні знахідки пояснюють відсутню або слабку перистальтику у мішку, а також схильність до значної дилатації, навіть після операції тубуляризації [21].

У пренатальній діагностиці ВТМ провідне значення належить ультразвуковому дослідженню плода. При цьому можна виявити кистоподібний утвір у черевній порожнині, що нагадує різко розширену кишку. У постнатальній діагностиці інформативними є огляд і пальпація живота, при цьому виявляють об'ємне утворення в черевній порожнині у новонародженого з аноректальною агенезією. На оглядовій рентгенограмі живота чи інвертограмі патогномонічною ознакою ВТМ є великий газовий міхур товстої кишки, який займає більше 50 % ширини черевної порожнини. За формою і локалізацією цього міхура можна навіть запідозрити певний тип вади [4, 6].

Тактика хірургічної корекції залежить від типу ВТМ та виду поєднаної АРМ. Більшість авторів рекомендують етапне хірургічне лікування, яке починають з накладання стоми. Однак усі автори рекомендують при первинному хірургічному втручанні проводити ліквідацію коловезікальної/колоуретральної чи колоклоакальної фістули для профілактики інфекції сечових шляхів. При I і II типах вади мішок не видаляють, проводять колопластику (тубуляризацію товстокишкового мішка), формують з нього сегмент товстої кишки, який використовують для подальшого низведення. При III і IV типах вади мішок, як правило, видаляють. Первинна операція при I і II типах вади

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

полягає у ліквідації фістули і накладанні вікончатої колостоми на сам мішок. Деякі автори вже при первинному втручанні проводять тубуляризацію товстокишкового мішка. При III і IV типах після видалення мішка накладають кінцеву колостому. В подальшому наступним етапом проводять абдоміно-задньосагітальну аноректопластику. Деякі хірурги рекомендують одноетапну корекцію вади [1, 2, 4, 21]. Прогноз в плані функції травного тракту та замикального апарату в значній мірі залежить від типу ВТМ.

Вроджена СДТК є вадою розвитку товстої кишки і наше спостереження дитини з маніфестацією патології з першого дня життя підтверджує цей факт. Описана різна локалізація вади – від сліпої до сигмовидної кишки. Ліва половина товстої кишки уражається значно частіше, а у 45 % випадків уражені ректосигмоїдна або сигмоїдна зони. Описані випадки тотального ураження товстої кишки [13]. Серед асоційованих вад частіше інших зустрічаються синдром мальротації, дуоденальна атрезія, вади обличчя, подвоєння апендикса, дивертикул Меккеля, атрезія товстої кишки [14, 19, 22, 23].

Причини виникнення даної вади досі невідомі. Існує декілька теорій етіопатогенезу даної патології, які грунтуються на внутрішньоутробному ураженні судин, порушенні органогенезу, защемленні кишечника в пупковому кільці, порушенні розвитку нервових елементів, порушенні розвитку м'язових елементів кишки. Одну з них запропонували Mathé та співав. – теорію примітивної нервово-м'язової дисфункції кишечника, але ця теорія не пояснює виникнення захворювання лише в певному сегменті товстої кишки [24].

Brawner і Shafer узагальнили клінічні та патологоанатомічні особливості ВСДТК і виділили наступні характерні ознаки:

1) відсутність рентгенологічно доказової моторики розширеного сегмента;

2) нормальний вигляд та функціонування товстої кишки, як проксимальної, так і дистальної, після розширеної ділянки;

3) відсутність taenia coli і гаустр в розширеному сегменті;

4) нормальні гангліозні клітини як в розширеному сегменті, так і в дистальній (після розширеної ділянки);

5) гіпертрофія кругових і поздовжніх м'язових шарів у розширеному сегменті [25].

При гістологічному дослідженні стінка ВСДТК нагадує структуру нормальної товстої кишки. Більшість дослідників виявляють нормальні парасимпатичні ганглії у підслизовому і м'язовому шарах ураженої кишки та у візуально нормальній частині товстої кишки дистальніше розширення, що дозволяє заперечити хворобу Гіршпрунга. В нашому спостереженні були виявлені при гістологічному дослідженні ганглії з ознаками дисплазії у розширеному сегменті й у дистальній, візуально нормальній, частині товстої кишки.

В наведеному нами спостереженні при гістопатологічному дослідженні ураженої дилятованої кишки були виявлені деякі особливості, на які звернули увагу й інші дослідники. Одна з них – це наявність сітки розширених і звивистих кровоносних судин, що відзначаються в брижі та на серозній оболонці та серозно-м'язовому шарі розширеного сегмента. При цьому сама брижа в ділянці дилятованого сегмента тонка і недорозвинута, а сітка розширених судин розповсюджується до середини розширеної кишки з брижового боку і виглядає, як гіперемована половина кишки з чіткою демаркацією з протилежною половиною кишки (рис. 6). Імовірно, ця особливість кровопостачання пов'язана з тератогенезом СДТК. Іншою особливістю є наявність значного розмежування, дезорганізації м'язових волокон м'язової оболонки, пов'язаного з фокальною множинною атрофією волокон [15, 19]. Гіпертрофії м'язів у нашому випадку не було, що відповідає гіпотезі, висунутій Heliksonet та співав. [20], який припускав, що гіпертрофія м'язів встигає розвинутись при цій ваді лише у більш старших дітей.

Візуально дилятований сегмент при ВСДТК дуже нагадує ВТМ (клінічне спостереження 1) [27]. Однак, на відміну від СДТК, при товстокишковому мішку, як правило, є аноректальна агенезія і мішок закінчується норицею в сечові або статеві органи (залежно від статі дитини). А головною відмінністю між цими двома вадами є наявність структурно нормальної ободової кишки дистальніше розширення при СДТК і агенезія дистальних відділів при ВТМ. Binod Kumar Rai та співав. описали випадок поєднання у дитини ВТМ та СДТК і класифікували цю ваду, як V тип вродженого товстокишкового мішка [12].

Клінічні ознаки СДТК дуже подібні до симптомів хвороби Гіршпрунга (закрепи і метеоризм, які починаються після 6 місяців і з часом прогресують, епізоди діареї) [20, 27]. Вважається, що клінічна маніфестація вади у новонароджених може бути лише при локалізації сегментарної дилятації в тонкій кишці (зустрічається дуже рідко), проявляється ознаками вродженої кишкової непрохідності [18, 28]. В презентованому нами випадку була уражена права половина товстої кишки, включаючи ілео-цекальний кут. Імовірно, з цим пов'язана клінічна картина вродженої кишкової непрохідності у цієї дитини з перших днів життя.

Вроджена СДТК може бути діагностована пренатально при ультразвуковому дослідженні. При цьому виявляють кистоподібне утворення в черевній порожнині. Постнатально при рентгенологічному дослідженні виявляють великих розмірів газовий міхур з горизонтальним рівнем рідини або без нього.

В диференційній діагностиці СДТК з хворобою Гіршпрунга чи іншими видами кишкової непрохідності допомагає іригографія, при якій виявляють значне мішкоподібне розширення товстої кишки з раптовим переходом у нормальний діаметр проксимальніше і дистальніше розширення [19, 20].

Хірургічне лікування вади залежить від локалізації розширення та його протяжності і полягає у резекції дилятованого сегменту з накладанням анастомозу кінець до кінця [15, 19, 22]. При локалізації в ділянці сигмовидної і прямої кишки проводять операцію за Soave або за Duhamel. Деякі автори надають перевагу етапному хірургічному лікуванню, яке починається з накладання кишкової стоми. При розповсюдженому чи тотальному

ураженні товстої кишки деякі автори рекомендують не проводити резекцію розширеної кишки (фактично – колектомію), а проводити колорафію (плікацію) або тубуляризацію дилятованого сегменту. Після таких операцій функціональні результати були добрими, рецидивів товстокишкової дилятації не описано [15, 18, 28, 29].

## Висновки

Аналіз літературних даних та представлених клінічних спостережень деяких рідкісних вад розвитку колоректальної зони свідчить про можливість їх антенатальної і доопераційної діагностики. У дітей з аноректальними мальформаціями та хворобою Гіршпрунга необхідно проводити ретельну диференційну діагностику з ВТМ та СДТК, оскільки тактика хірургічної корекції ВТМ суттєво відрізняється від тактики при поширених аноректальних мальформаціях, а операції при СДТК відрізняються від хірургічного лікування хвороби Гіршпрунга. При правильній хірургічній тактиці результати лікування добрі.

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

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

## Література

1. Kazez A, Ozel SK, Bakal U, Sarac M. Abdominotransanal approach to pouch colon associated with rectal atresia. J Pediatr Surg. 2009;44(6):19-21. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.02.058

2. Parelkar S, Oak S, Mishra PK, Agrawal A, Joshi M, Beejal S, et al. Congenital pouch colon with rectal atresia: a case report. J Pediatr Surg.2010;45(3):639-41. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.12.028

3. Herman TE, Coplen D, Skinner M. Congenital short colon with imperforate anus (pouch colon): Report of a case. Pediatr Radiol. 2000;30(4):243-6. doi: 10.1007/s002470050730

4. Wakhlu AK, Wakhlu A, Pandey A, Agarwal R, Tandon RK, Kureel SN. Congenital short colon.World J Surg. 1996;20(1):107-14. doi: 10.1007/s002689900019

5. Narasimharao KL, Yadav K, Mitra SK, Pathak IC. Congenital short colon with imperforate anus (pouch colon syndrome). Ann Pediatr Surg. 1984;l:159-67.

6. Chadha R. Conginental pouch colon associated with anorectal agnesis. Pediatric Surgery International. 2004;20:393-401.

7. Hohlschneider A, Hustson J. Anorectal Malformations in Children. Embryology, diagnosis, surgical treatment, follow-up[Internet]. Heidelberg: Springer; 2006[cited 2021 May 5]. 480p. Available from: https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-31751-7#authorsandaffiliationsbook

8. Mathur P, Prabhu K, Jindal D. Unusual presentations of pouch colon. J Pediatr Surg. 2002;37(9):1351-3. doi: 10.1053/jpsu.2002.35007

9. Mathur P, Saxena AK, Simlot A. Management of congenital pouch colon based on the Saxena-Mathur classification. J Pediatr Surg. 2009;44(5):962-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.035

10. Chadha R, Bagga D, Malhotra CJ, Mohta A, Dhar A, Kumar A. The embryology and management of congenital pouch colon associated with anorectal agenesis. J Pediatr Surg. 1994;29(3):439-46. doi: 10.1016/0022-3468(94)90588-6

11. Chadha R, Agarwal K, Choudhury SR, Debnath PR. The colovesical fistula in congenital pouch colon: a histologic study. J Pediatr Surg. 2008;43(11):2048-52. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.05.021

12. Rai BK, Mirza B, Hashim I, Saleem M. Varied Presentation of Congenital Segmental Dilatation of the Intestine in Neonates: Report of Three Cases. J Neonatal Surg [Internet]. 2016[cited 2021 Apr 24];5(4):55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117278/ doi: 10.21699/jns.v5i4.431

13. Gopal SC, Gangopadhyay AN, Pandit SK. Segmental dilatation of the sigmoid colon. Pediatr Surg Int. 1994;9:212-3.

14. Kothari P, Gowrishankar, Rastogi A, Dipali R, Kulkarni B. Congenital segmental dilatation of colon with colonic atresia. Indian J Gastroenterol. 2005;24(3):123-4.

15. Al-Salem AH. Congenital segmental dilatation of the rectosigmoid colon: a forgotten cause of constipation. J Pediatr Surg Spec. 2008;2:20-2.

16. De Lorimier AA, Benzian RS, Gooding CA. Segmental dilatation of the colon. Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med. 1971;112(1):100-4. doi: 10.2214/ajr.112.1.100

17. Swenson O, Rathauser F. Segmental dilatation of the colon; a new entity. Am J Surg.1959;97(6):734-8. doi: 10.1016/0002-9610(59)90338-1

18. Mahadevaiah SA, Panjwani P, Kini U, Mohanty S, Das K. Segmental dilatation of sigmoid colon in a neonate: atypical presentation and histology. J Pediatr Surg [Internet]. 2011[cited 2021 Apr 28];46(3):e1-4. Available from: https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(10)00987-5/fulltext

19. Al-Zaiem MM, Al-Garni AF, Asghar AA, Al-Zaiem FM, Al-Omari H. Congenital segmental dilatation of the colon. Annals of Pediatric Surgery. 2015;11(1):46-8. doi: 10.1097/01.XPS.0000452059.63870.bc

20. Helikson MA, Schapiro MB, Garfinkel DJ, Shermeta DW. Congenital segmental dilatation of the colon. J Pediatr Surg. 1982;17(2):201-2. doi: 10.1016/s0022-3468(82)80215-7

21. Agarwal K, Chadha R, Ahluwalia C, Debnath PR, Sharma A, Roy Choudhury S. The histopathology of congenital pouch colon associated with anorectal agenesis. Eur J Pediatr Surg. 2005;15(2):102-6. doi: 10.1055/s-2004-830346

22. Mirza B, Bux N. Multiple congenital segmental dilatations of colon: a case report. J Neonat Surg [Internet]. 2012[cited 2021 May 7];1(3):40. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420409/

23. Ragavan M, Arunkumar S, Balaji Ns. Segmental dilatation of near total colon managed by colon preserving surgery[Internet]. APSP J Case Rep. 2012[cited 2021 May 17];3(3):18. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3468337/

24. Mathé JC, Khairallah S, Phat Vuoung NP, Boccon-Gibod L, Rey A, Costil J. Segmental dilatation of the ileum in a neonate. Study of the myenteric plexus with a silver staining preparation. Nouv Presse Med.1982;11(4):265-6.

25. Brawner J, Shafer AD. Segmental dilatation of the colon. J Pediatr Surg. 1973;8(6):957-8. doi: 10.1016/0022-3468(73)90023-7

26. Фофанов ОД, Фофанов ВО, Банасевич ВВ. Рідкісна аноректальна мальформація – вроджений товстокишковий мішок у новонароджених. Огляд літератури та власне спостереження. Хірургія дитячого віку. 2018; 2:72-6. doi: 10.15574/PS.2018.59.72

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

27. Molina E, Hidalgo F, Fernández S, Casanova A, Martín Sanz L. Segmental dilatation of the ileum. An Esp Pediatr. 1984;21(9):847-51.
28. Alqahtani AR. Laparoscopic-assisted sigmoid resection for colonic ectasia in a neonate. J Pediatr Surg. 2010;45(8):1714-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.04.005
29. Martínez MA, Conde J, Bardaji C, Guarch R, Gasco M, Bento L. Congenital segmental dilatation of the colon. Cir Pediatr. 1989;2(1):43-4.

## РЕДКИЕ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ У НОВОРОЖДЁННЫХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*А.Д. Фофанов, В.А. Фофанов, А.П. Юрцева*

**Ивано-Франковский национальный медицинский університет (г. Ивано-Франковск, Украина)**

**Резюме.** В статье приведены литературные данные и собственные наблюдения некоторых редких врождённых пороков колоректальной зоны у новорождённых детей, требующих хирургического лечения. Это такие пороки, как врождённый толстокишечный мешок и врождённая сегментарная дилатация толстой кишки. В странах Европы и Северной Америки отмечено единичные случаи рождения детей с такими пороками, чаще они встречаются в странах Азии, особенно – в Индии. Диагностика и хирургическая коррекция таких врождённых пороков вызывает трудности, связанные с недостаточной информированностью детских хирургов, неонатологов, педиатров об этой патологии. Приведены данные о клинических проявлениях, антенатальной и постнатальной диагностике и тактике лечения, а также о гистопатологической структуре поражённой толстой кишки при этих пороках.

Анализ литературных данных и представленные клинические наблюдения врождённого толстокишечного мешка и врождённой сегментарной дилатации толстой кишки у новорождённых свидетельствуют о возможности их антенатальной и предоперационной диагностики. Сделан вывод о том, что у детей с аноректальными мальформациями и болезнью Гиршпрунга необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику с врождённым толстокишечным мешком и сегментарной дилатацией толстой кишки, поскольку тактика их хирургической коррекции существенно отличается от тактики при распространённых аноректальных мальформациях и при болезни Гиршпрунга.

**Ключевые слова:** врождённый толстокишечный мешок; врождённая сегментарная дилатация толстой кишки; дети.

## RARE COLORECTAL MALFORMATIONS IN NEWBORNS. LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS

*O. D. Fofanov, V. O. Fofanov, A. P. Yurtseva*

**Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)**

**Summary.** The article presents literature data and own observations of some rare congenital malformations of the colorectal area in newborns that require surgical treatment. These are defects such as congenital pouch colon and congenital segmental dilatation of the colon. There are isolated cases of birth of children with these defects in European countries and North America. They are more common in Asian countries, especially in India. Diagnosis and surgical correction of such congenital malformations cause difficulties associated with insufficient awareness of pediatric surgeons, neonatologists, pediatricians about this pathology. Data is presented on clinical manifestations, antenatal and postnatal diagnosis and treatment tactics, as well as the histopathological structure of the affected colon in these defects.

The analysis of literature data and the presented clinical observations of congenital pouch colon and congenital segmental dilatation of the colon in newborns indicate the possibility of their antenatal and preoperative diagnosis. It is concluded that children with anorectal malformations and Hirschsprung's disease require a thorough differential diagnosis with congenital pouch colon and segmental dilatation of the colon, as the tactics of their surgical correction significantly differ from the treatment tactics of common anorectal malformations and Hirschsprung's disease surgical management.

**Key words:** Congenital Pouch Colon; Congenital Segmental dilatation of the Colon; Children.

**Контактна інформація:**
**Фофанов Олександр Дмитрович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.
**e-mail:** ofofanov@ukr.net
**ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-1437-4161

**Контактная информация:**
**Фофанов Александр Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Ивано-Франковского национального медицинского университета, Ивано-Франковск, Украина.
**e-mail:** ofofanov@ukr.net
**ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-1437-4161

**Contact Information:**
**Olexandr Fofanov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
**e-mail:** ofofanov@ukr.net
**ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-1437-4161

© О.Д. Фофанов, В.О. Фофанов, А.П. Юрцева, 2021

© O.D. Fofanov, V.O. Fofanov, A.P. Yurtseva, 2021

Надійшло до редакції 04.03.2021 р.
Підписано до друку 15.05.2021 р.

**УДК: 616.14-02:577.125.8]-053.34-07-089**
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021. 7**

# БЕЗПЕКА ТА ЯКІСТЬ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ЛІПІДІВ ДЛЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ: СУЧАСНІ ЗНАННЯ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ (ЧАСТИНА І)

***І.О. Анікін[1], В.І. Снісарь[2]***

Вищий державний навчальний заклад України «Запорізький державний медичний університет»[1] (м. Запоріжжя, Україна)
Вищий державний навчальний заклад України «Дніпровський державний медичний університет»[2] (м. Дніпро, Україна)

***Резюме.*** *Передчасні пологи зумовлюють розвиток "метаболічного шоку" у новонародженої дитини, важкість якого обернено протилежна масі та терміну гестації. Немовлята втрачають можливість отримувати нутрієнти природнім, трансплацентарним шляхом, а здатність засвоювати молоко матері обмежена через незрілість. Стандартом зростання передчасно народженої дитини є внутрішньоутробний зріст мозку та тіла плода, для досягнення якого потрібна не тільки достатня кількість основних нутрієнтів, але і їх якісний склад. Нутритивна підтримка недоношених новонароджених часто є проблемою, особливо, якщо діти мають захворювання перинатального періоду, перебувають на штучній вентиляції легень, що погіршує їх катаболічний стан. Стресовий стан обмежує продовження фізичного зростання дитини протягом перших кількох тижнів після пологів, що асоціюється з хронічною захворюваністю та неврологічною інвалідизацією в майбутньому. Одним, а іноді єдиним шляхом надходження основних нутрієнтів стає парентеральне харчування, при якісному проведенні якого можливо задовольнити більшість харчових потреб недоношених малюків.*

*Протягом останніх років розроблено якісні протоколи з парентерального харчування, дотримання яких дозволяє досягти мети забезпечення потреб дітей. Вони передбачають достатньо агресивний підхід до інфузії амінокислот та ліпідів, але серед лікарів все ще існують побоювання використовувати раннє парентеральне харчування. Особливо обмеження стосуються внутрішньовенних ліпідів, вони базуються на декількох догмах, які свідчать про те, що інфузія ліпідів може бути пов'язана з пошкодженням тканин легенів, печінки, сприяє розвитку сепсису та тромбозам. Існує кілька нещодавніх оглядів, які спростовують ці догми. У нашій публікації ми хотіли б надати короткі базові дані щодо безпеки використання ліпідних емульсій, які використовують у новонароджених. Також, надати дані про позитивний вплив ліпідів на деякі біохімічні процеси та стани, з акцентом на їх особливості в залежності від складу жирової емульсії. Огляд літератури, який надано, може використовуватися для перегляду клінічної практики, для пошуку оптимальних стратегій застосування ліпідних емульсій, з урахуванням їх хімічних складових, що дозволить підвищити якість виходжування недоношених новонароджених. Мета роботи – провести аналіз наукових літературних джерел для вивчення та систематизації даних про сучасні аспекти використання ліпідних емульсій у новонароджених.*

***Ключові слова:*** *ліпідні емульсії; недоношений новонароджений; незамінні жирні кислоти.*

## Вступ

У сучасному світі неонатальна популяція малюків, яка потребує інтенсивної терапії, відрізняється обов'язковою потребою в проведенні парентерального харчування (ПХ). Новонароджені з хірургічними проблемами, а також передчасно народжені з дуже малою та екстремально малою масою, мають обмежені здатності щодо засвоєння харчових нутрієнтів природним шляхом, що робить ці групи пацієнтів основними споживачами нутрієнтів, які вводять парентерально протягом тривалого часу. Споживання ліпідів у пацієнтів, які повністю харчуються парентерально, загалом сягає від 25 до 50 % небілкових калорій. Згідно з існуючими рекомендаціями робочої групи ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, внутрішньовенні ліпідні емульсії (ВЛЕ) є незамінною частиною дитячого ПХ, насамперед, як невуглеводне джерело енергії, що надходить у вигляді ізоосмолярного розчину у низькому об'ємі 2,0 ккал/мл 20 % ліпідної емульсії. Окрім енергії, ліпіди забезпечують незамінні жирні кислоти (НЖК) та сприяють надходженню розчинних у ліпідах вітамінів A, D, E та K [1]. Емульсії ліпідів складаються з трьох елементів: тригліцеридів (ТГ), фосфоліпідів (ФЛ) та гліцерину. Фосфоліпіди – компоненти, які відіграють важливу роль у поверхнево-активних речовинах легенів, ліпідах жовчі та ліпопротеїнах плазми крові. Гліцерин (HOCH2-CHOH-CH2OH) додають, щоб зробити емульсію ізотонічною.

Більшість комерційно доступних сумішей – це ліпідні емульсії, що складаються виключно з довголанцюгових жирних кислот (ДЖК) і багаті омега-6 жирними кислотами, або суміші довго- та середньоланцюгових тригліцеридів в різних пропорціях. Також це структуровані ліпіди, в яких тригліцерид має як довголанцюгові жирні кислоти, так і середньоланцюгові жирні кислоти, етерифіковані тією ж молекулою гліцерину з додаванням риб'ячого жиру.

Внутрішньовенне введення ЛЕ не є фізіологічним, але їх метаболізм відбувається за тим же шляхом, як і натуральних хіломікронів. Тканинна ендотеліальна ліпопротеїн–ліпаза гідролізує ВЛЕ, основним складовим яких є тригліцериди – джерело енергії та незамінних жирних кислот, перетворюючи останні на вільні жирні кислоти та залишкову частину [2]. Лінолева кислота (9,12-октадекадієнова кислота, C18:2ω-6) та α-ліноленова кислота (9,12,15-октадекатрієнова кислота, C18:3ω-3) вважаються незамінними жирними кислотами. Надлишки ліпідних емульсій

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

швидко видаляються печінкою. Вільні жирні кислоти (ЖК), які утворюються внаслідок гідролізу, можуть захоплюватися сусідніми тканинами або циркулюють, зв'язаними з альбуміном, для використання в інших тканинах. Швидкість гідролізу змінюється залежно від типу субстрату тригліцеридів (тобто довжина ЖК, положення ЖК на гліцерині). На діяльність ліпопротеїн-ліпази (ЛПЛ) дитини впливає багато факторів, які пригнічують її активність. Це недоношеність, метаболічний ацидоз, гіпотрофія, гіпоальбумінемія. При посиленні катаболізму, високі концентрації ліпідів у плазмі крові знижуються. Якщо ВЛЕ вводиться зі швидкістю, що перевищує здатності до їх використання, концентрація тригліцеридів у плазмі крові зросте і може спричинити побічні ефекти. В першу чергу, це перевантаження ретикуло-ендотеліальної системи. Якщо швидкість гідролізу перевищує швидкість, з якою окислюються вільні ЖК, їх концентрація у плазмі зросте і, в свою чергу, загальмує активність ліпопротеїд-ліпази [1, 2].

В сучасній практиці є чіткі докази того, що жирові емульсії добре толеруються недоношеними з дуже малою масою та немовлятами з екстремально малою масою тіла (ЕММТ) при народженні, починаючи з першого дня і навіть з перших 1-2 годин життя. Багато застарілих підходів все ще існують і, можливо, є відповідальними за те, що багато неонатологів не використовують дози 2-3 г/кг/день внутрішньовенних ліпідів щодня [1, 3, 9, 10].

Доцільність раннього призначення ВЛЕ у недоношених малюків була доведена H. Vlaardingerbroek та співав. (2013). В цьому рандомізованому дослідженні вивчали введення лише амінокислот (АК), комбінацію АК та ВЛЕ в звичайних дозах, або високодозове введення амінокислот (3,6 г/кг/д) та ліпідів (2-3 г/кг/д). Аналіз довів, що баланс азоту на 2 день був значно більшим в обох групах втручання порівняно з контрольною групою. В третій групі введення АК в високих дозах не покращило баланс азоту порівняно зі стандартною дозою АК та ліпідів. Ніяких відмінностей в інших біохімічних змінних та відмінностей в клінічних результатах не спостерігалось [4]. Ще раніше, оперуючи даними досліджень 90-х років, P. J. Thureen в своєму огляді вказав, що доношені новонароджені, які отримують енергію 90 ккал/кг/добу та 2,5 г/кг/добу білка, знаходяться в позитивному балансі азоту, але немовлята з ЕММТ, які отримували 80 ккал/кг/добу і 3 г/кг/день протеїнів, перебувають у негативному балансі азоту [11]. Це обумовлено тим, що існують обмежені можливості щодо забезпечення енергії лише глюкозою, та протеїни катаболізуються для забезпечення енергії основного обміну. Початкові дози глюкози, які рекомендують консенсуси, складають 6–8 мг/кг/хв., що забезпечує лише 40 ккал/кг/добу, тому (наприклад) дитині з масою1000 г все ще потрібно близько 30 ккал енергії для росту та позитивного азотного балансу, що відповідає 2,7–3 г/кг/добу 20 % ліпідів [1, 11]. Додавання ліпідів з першої доби після народження зменшує витрати енергії та використання глюкози, зменшує споживання кисню та виробництво вуглекислого газу, і як наслідок, забезпечує більш високе накопичення енергії, збільшує чистий запас жиру, а головне – запобігає дефіциту незамінних жирних кислот [11].

Вищезазначені сучасні знання про метаболізм парентеральних жирів дають розуміння, що проведення внутрішньовенного харчування хворих без використання ліпідів, або з обмеженням відносно існуючих рекомендацій, не дозволить досягти головної мети – забезпечення постнатального фізичного зростання, яке буде співставним з показниками росту плодів. Іншою стороною питання може бути вплив на дозрівання тканин, які мають високий метаболізм з обмеженою структуризацією, наприклад сітківки та головного мозку.

Навряд чи внутрішньовенне введення нутрієнтів без ліпідів можливо назвати ПХ. Однак, протягом багатьох років існують побоювання відносно несприятливих подій, обумовлених дією ліпідів у новонароджених в критичному стані. Найчастіше вони стосуються можливого негативного впливу жирів на імунний захист, систему гемостазу, ураження печінки, зміну запальних реакцій і розвиток сепсису, що обмежує повноцінне ПХ у малюків [5, 6].

Даний огляд не висвітлює деталі структури та метаболізму внутрішньовенних ліпідів – ця інформація достатньо повно представлена в роботах вітчизняних та іноземних науковців [6-8]. В подальших розділах розглянемо основні питання безпечного призначення ліпідів, що базується на клінічних настановах та аналізі клінічних досліджень, та вплив ВЛЕ на ті чи інші показники здоров'я малюків. Також, цей огляд продемонструє походження деяких підходів, спираючись на літературні джерела, які можуть бути корисними для перегляду клінічної допомоги стосовно скасування підходу пізнього призначення (або відмови) ліпідних емульсій у новонароджених всіх вагових категорій.

Дефіцит есенціальних та довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у немовлят з ДММТ та ЕММТ. Немовлята з дуже малою масою тіла (ДММТ) та екстремально малою масою тіла (ЕММТ) чутливі до недостатнього надходження ліпідів. Якщо немовлята не почнуть отримувати ліпіди, щоденні втрати ендогенних запасів сягатимуть 1,2 г накопиченого жиру. Плоди у 70 % не споживають ліпіди, а нарощування внутрішньоутробного жиру майже не відбувається до третього триместру. Нарощування жирової тканини починається з гестаційного віку 25 тижнів зі швидкістю 1–3 г/кг/добу. Склад тіла недоношеної дитини з вагою 1000 г становить приблизно 0,5 % глікогену, 8,5 % білка та 1 % жиру, що дорівнює лише 10 г жиру [18].

Три ω-3 поліненасичені жирні кислоти (ейкозапентаєнова, докозагексаєнова і альфа-ліноленова (LNA)) є незамінними для організму людини і повинні надходити з їжею. До ω-6 поліненасичених жирних кислот відносяться лінолева кислота (LA), гамма-ліноленова кислота, арахідонова кислота (AA). Остання є ключовою для метаболізму новонародженої дитини. Для запобігання дефіциту жирних кислот рекомендується споживання лінолевої кислоти в кількості 4–5 % від загальної кількості калорій та альфа-ліноленової кислоти до 1 % від загальної кількості калорій [12].

Дефіцит основної жирної кислоти може бути у передчасно народжених одразу після полог, але в основному може розвинутися протягом 72-годинного періоду після народження, коли достав-

ка нутрієнтів обмежена. Так, дозування ліпідної емульсії 0,25 г/кг/добу, що забезпечує мінімум лінолевої кислоти, може бути достатнім для запобігання дефіциту НЖК у недоношених немовлят. Всі емульсії ліпідів, ліцензовані для використання у новонароджених, містять відповідну кількість останньої, але емульсії, які містять лише соєву олію (СО), забезпечать 0,5 г/кг/добу, а комбіновані емульсії, в складі яких є 20 % тригліцеридів із середнім ланцюгом (МСТ) та СО, або й ще з риб'ячим жиром, можуть забезпечити до 1,0 г/кг/добу [1]. Співвідношення лінолевої кислоти до ліноленової в комерційній суміші в більшості випадків складає 8:1, хоча рекомендованим оптимальним вважають в межах від 1,5:1 до 3:1, що наприклад досягнуто в компонентній SMOF-LE (2,5:1).

Емульсії, збагачені середньо-ланцюговими тригліцеридами (СТГ), що досягається додаванням кокосового масла, можуть мати переваги завдяки змен¬шенню вмісту ω-6 жирних кислот в комерційному продукті для внутрішньовенного введення та швидкому метаболізму СТГ.

Якщо не забезпечувати достатньо НЖК при тривалому виходжуванні з потребою у тривалому (≥ 14діб) ПХ, можна отримати клінічно очевидні прояви їх дефіциту. Проблеми, зумовлені дефіцитом жирних кислот омега-6, проявлятимуться лускатними дерматомами, імуносупресією, запаленням шкіри, депігментацією шкіри, зниженням розвитку, печінковими розладами – холестазом. Ознаки дефіциту жирних кислот омега-3 (ейкозапентаєнова кислота (EPA), докозагексаєнова кислота (DHA), LNA та інш.) виявлятимуть в катамнезі: зниження гостроти зору, підвищена стереотипна поведінка та проблеми з навчанням, а також агресивна поведінка. Існують переконливі докази того, що ω-3 поліненасичені жирні кислоти відіграють важливе значення у формуванні головного мозку та сітківки дитини [1].

A. Lapillonne вивчав дані про харчування протягом перших 28 днів життя у 40 недоношених дітей, народжених з гестаційним віком ≤ 28 тижнів. Вперше було продемонстровано, що стандартне харчування парентеральними та ентеральними продуктами не дозволяє забезпечити навіть 50 % потреби в докозагексаєновій кислоті відносно споживання останньої у плодів (45 мг/кг/добу) з достовірністю результату p≤0,0001. Дефіцит зберігався навіть протягом першого місяця життя [12, 13]. На жаль, продукти для ПХ, які виготовлені лише на основі рослинної олії, містять менше довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (LC-PUFAs), особливо ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот [13, 14]. ПХ з використанням ліпідної емульсії на основі соєвої олії забезпечує дотацію незамінних жирних кислот (лінолевої та ліноленової кислоти), але не DHA. Таким чином, немовлята з ЕММТ (які отримують лише ПХ в перші тижні життя) накопичують великий дефіцит DHA. Статус незамінних жирних кислот можна ефективно покращити за допомогою ліпідних емульсій, у склад яких додано риб'ячий жир (FO). Нещодавнє узагальнююче дослідження Y. Zhao та співавт. (2015) показало, що рівні ω–3 жирних кислот у формі докозагексаєнової кислоти, ейкозапентаєнової кислоти та арахідонової кислоти у плазмі були статистично вище у групах малюків, які отримували FO: середня різниця [MD] – 0,7 %, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 1,05 – 0,36, p<0,001; MD –1,31%, 95% ДІ 1,40–1,21, p<0,001, відповідно для перших двох, від загальної кількості ЖК. Але, при вивченні рівнів НЖК у еритроцитах 483 недоношених новонароджених виявили, що рівні арахідонової кислоти (% від загальної кількості ЖК) були нижчими у плазмі та мембранах еритроцитів у групах FO (MD 1,27 %, 95 % ДІ 1,12–1,42, p<0,001) та (MD 0,92 %, 95 % ДІ 0,12–1,72, p<0,02). При цьому, це не впливало на загальну захворюваність малюків [16]. Також, дослідження зі Швеції, проведене S. Najma та співавт. (2017), порівнювало вплив на рівень в плазмі НЖК внутрішньовенної ліпідної емульсії з вмістом 15 % FO порівняно з емульсією лише на основі рослинних складових. Дев'яносто немовлят, народжених у терміні вагітності < 28 тижнів, були рандомізовані за продуктом ПХ. У постменструальному віці 32, 36 та 40 тижнів, в когорті ПХ з ВЛЕ, що містить 15 % риб'ячого жиру, суттєво збільшився рівень EPA, незначно DHA, але знизився рівень AA. Це не зменшило захворюваність та не вплинуло на показники зростання [19]. Логічно було припустити, що використання продуктів з підвищеним вмістом LC-PUFAs повинно покращити віддалені результати розвитку передчасно народжених, докази чого розглянемо в наступному розділі.

Неврологічний розвиток та вплив складу ВЛЕ на кінцеві результати. Немовлята, народжені з масою ≤ 1000 г., мають високий ризик несприятливого неврологічного результату. Доведені сучасні нейропротекторні стратегії включають використання антенатальних стероїдів, сульфату магнію та кофеїну [20]. Напрямок, що продовжує вивчатися – збагачення раціону малюків пластичними компонентами нейронів. Однією зі складових мембран кожної клітини нашого тіла є жирні кислоти. Органи зі швидким, підвищеним метаболізмом містять більшу кількість останніх. Це є: клітини мозку, серця, сітківки та ретикулоендотеліальна система. Ліпідні мембрани нейронів приймають безпосередню участь у обміні речовин та взаємодії клітин, що забезпечує основні функції головного мозку, тому більшу частину сухої маси мозку складають ліпіди. Особливе місце в структурах мембран нейронів належить DHA, яка концентрується в функціонально активних мембранах, а саме в синапсах і в сітківці, а багато досліджень довели, що ступінь зрілості сітківки та ступінь ретинопатії недоношених є важливим предиктором неврологічного розвитку малюків [21]. Склад жирних кислот у фосфатидилетаноламіні клітинної мембрани сірої речовини людини становить приблизно 25 % DHA, 25% стеаринової кислоти, 14 % арахідонової та 12 % олеїнової кислоти [22]. Потреби в споживанні DHA збільшуються у плода протягом останнього триместру вагітності, а у новонародженого – протягом 3 місяців життя. Це період найшвидшого формування мозкових синапсів, вміст DHA в мозку збільшується в три-п'ять разів, і потреба дитини в цій НЖК перевищує здатність ферментів її синтезувати [22, 23]. При звичайній вагітності та пологах ці потреби забезпечує дієта вагітної та грудне вигодовування, що має важливий вплив на розвиток цілих популяцій дітей в різних країнах світу [23,24].

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

Дані досліджень, опублікованих останніми роками, свідчать, що додавання DHA в раціон вагітних жінок в порівнянні з плацебо (стандартне харчування) не покращує неврологічний розвиток малюків протягом 1-го року життя в випадках народження у термін [25]. Проте, якщо додавати незамінні жирні кислоти передчасно народженій дитині, можна досягти кращих показників розвитку. Цікаві результати продемонстрували дослідження DINO та DOMInO, проведені M. Makrides в Австралії (2013) з загальною кількістю учасників – 3645. В рандомізованому дослідженні DINO жінкам, які народили передчасно до 33 тижня, щодня додавали 500 мг DHA в раціон або малюки отримували збагачену формулу до досягнення коригованого віку 40 тижнів. Оцінка неврологічного розвитку в 18 місячному віці виявила вірогідно кращі результати ментального розвитку за шкалою Бейлі-III у дітей з вагою ≤ 1250 г (RR 0,57; 95 % CI 0,36–0,91, p=0,02) в групі, де концентрація DHA була вищою, особливо у дівчат [26]. В багатоцентровому трайлі DOMInO жінки, починаючи з третього триместру вагітності, отримували добавки, збагачені DHA, але дослідження когнітивного розвитку дітей в різному віці не виявили відмінностей в порівнянні з групою без збагачення риб'ячим або рослинним жиром [27]. Але ці дослідження не вивчали саме вплив ПХ окремо від ентерального. Ймовірно, обмеженість даних щодо впливу ПХ на неврологічний розвиток малюків пов'язана з тим, що середня тривалість ПХ недоношених немовлят сягає від 9 до 14 днів [28]. Відомо, що раннє призначення ліпідних емульсій сприяє кращим показникам фізичного росту малюків при досягненні 36 тижня постконцептуального віку [29]. Це не дозволяє виключити вплив ентерального харчування на показники як фізичного так і ментального розвитку, а найпоширенішою причиною поганого росту немовлят з ДММТ та ЕММТ все ж залишається недостатнє ентеральне харчування [30].

Вищі рівні DHA у плазмі та грудному молоці малюків позитивно корелюють з розміром окружності голови, неврологічним розвитком та гостротою зору у новонароджених [31]. Отже, немовлята з масою ≤ 1500 г. зазнають особливого ризику через низьку ентеральну дотацію та відсутність парентерально забезпеченої DHA у ЛЕ на основі лише соєвої олії, які на сьогодні продовжують використовуватись як єдині ліпідні емульсії для ПХ недоношених немовлят в деяких країнах [32].

Вплив парентеральної підвищеної дотації ω-3 поліненасиченими жирними кислотами за допомогою так званих "нових", багатокомпонентних ліпідних емульсій є предметом досліджень. Один з нещодавніх звітів продемонстрував вторинний аналіз результатів рандомізованого контрольованого дослідження 230 немовлят з екстремально малою масою при народженні. Малюки отримували змішану ЛЕ (соєва олія, тригліцериди середнього ланцюга, оливкова олія та риб'ячий жир – SMOF-LE) або ліпідну емульсію на основі соєвої олії (контроль). Перша забезпечує DHA та її безпосередній попередник – ейкозапентаєнову кислоту. Первинно оцінювали вплив харчування на пошкодження печінки, вторинно вивчали електрофізіологічне дозрівання мозку, раз на тиждень шляхом амплітудно–інтегрованої електроенцефалографії (aEEG) від народження до виписки. Дозрівання мозку оцінювали за класифікацією фонового патерну «сон–неспання», а також дозрівання мозку за Бурджаловим, шляхом виявлення постійного патерну на aEEG. Результати впевнено довели переваги комбінованої, збагаченої LC-PUFAs ліпідної суміші. Максимальні показники дозрівання мозку були досягнуті 2 тижнями раніше в групі втручання (36,4 тижні, 35,4-37,5), порівняно з групою, яка отримувала однокомпонентну ЛЕ (38,4 тижні, 37,1-42,4) (медіана, IQR; p<0,001). Графічне зображення результатів дослідження представлено на рисунку 1 [33].

Впевненості в значимості отриманих результатів додають останні дані щодо важливості та чутливості предиктора aEEG для майбутнього неврологічного розвитку передчасно народжених дітей [33].

Нарешті, C. Binder та співав. в обговоренні результатів припустили, що результат також обумовлено а-токоферолом. SMOF-LE містить у 5 разів більше а-токоферолу, ніж ліпідна емульсія на основі соєвої олії. Церебральний а-токоферол захищає нейронні мембрани від оксидативного пошкодження й бере участь у процесах, пов'язаних з дозріванням нейронів [34, 35].

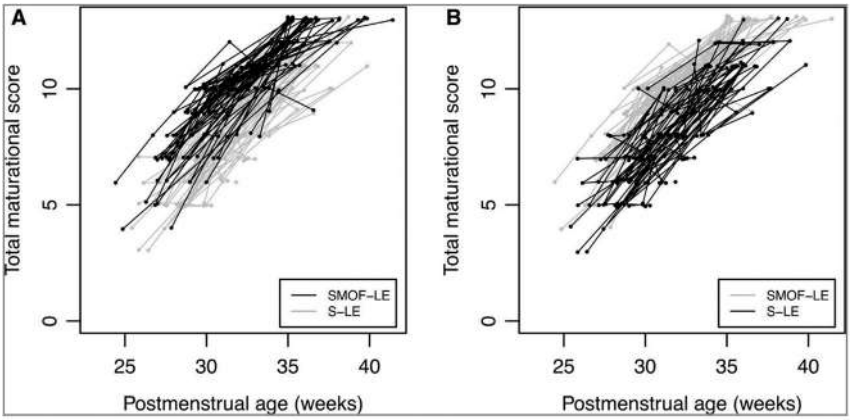


**Рис. 1. Загальний патерн дозрівання мозку дітей, нанесений на траєкторії (aEEG): A. Немовлята в групі SMOF-LE (сірі лінії) показують більшу активність в 38 тижнів постменструального віку. B. Немовлята в групі S-LE (чорні лінії) показують найнижчі показники для більшості в 38 тижнів постменструального віку [32]**

В цілому, не дивлячись на отримання нещодавніх досліджень щодо впливу парентеральних ЛЕ різного складу на неврологічний розвиток малюків з ДММТ та ЕММТ, потрібен подальший науковий пошук з урахуванням катамнезу в шкільному віці, який дозволить виключити вплив ентерального харчування та інших факторів виходжування дітей.

Далі в контексті розвитку малюків доцільно розглянути питання впливу харчування на інші хронічні розлади недоношених новонароджених.

Ліпіди та хронічні захворювання: ретинопатія, бронхо-легенева дисплазія (БЛД). У зовнішніх сегментах сітківки DHA сягає понад 50 % вмісту жирних кислот, які зосереджено у фоторецепторах. Це, можливо, пов'язано з особливими властивостями проникності та, мабуть, текучістю DHA [22]. DHA міститься у високих концентраціях у фоторецепторах сітківки та використовується як субстрат для синтезу ліпідів мембран сітківки. Дозрівання сітківки – стрімкий процес, який відбувається протягом перших 6 місяців життя. Ретинокортикальна система дитини дозволяє малюку розрізняти світле і темне, а впродовж 2-7 місяців демонструє середнє поліпшення на 20 % щомісяця, але якщо це здорова доношена дитина. В майбутньому дитина отримає здатність розпізнавати риси та вираз обличчя [22, 36].

Було доведено кореляцію між низькими рівнями DHA, розвитком порушень функції зору та периферичною нейропатією. Результати РКД, проведених ще в 90-х роках повідомили, що недоношені діти, які харчуються з додаванням LC-PUFAs, покращують зоровий розвиток, мають покращену чутливість сітківки в порівнянні з тими, кого годують стандартними формулами [37, 38].

Влив внутрішньовенних ліпідів на розвиток ретинопатії недоношених (ROP – від анг. – retinopathy of prematurity) цікавить дослідників з кінця 80-х і до наших днів. Перші дані вказували на негативний вплив дотації ліпідів при ранньому призначенні, що збільшувало ризики ROP [39]. Наступні публікації вказували на відсутність негативного впливу щодо захворюваності на ROP між ранніми групами та групами з відтермінованим призначенням ліпідних емульсій [40]. Нарешті, дослідження 2000-х років виявили перевагу раннього, агресивного призначення ПХ з ЛЕ відносно профілактики порушень зору у малюків з ДММТ та ЕММТ [41, 42].

В подальшому дослідники вивчали вплив складу ЛЕ на дозрівання сітківки у недоношених малюків. Зміна співвідношення вмісту НЖК, а саме збільшення жирних кислот омега-6 та зменшення омега-3 у раціоні, спричиняє ріст аномальних судин сітківки та сліпоту. Омега-3 жирні кислоти створюють біоактивні медіатори, які пригнічують запальний білок – фактор некрозу пухлини альфа (TNF-альфа). Останній може бути тісно пов'язаний із проліферацією судин сітківки [43]. Тому ідея збільшення співвідношення омега-6 та омега-3 ЖК, в бік останніх, може принести позитивний результат.

На жаль, на цей час існує обмежена кількість даних щодо впливу ЛЕ з риб'ячим жиром або без нього на розвиток хронічних захворювань у передчасно народжених дітей, в тому числі з ROP. Так, V. Kapoor та співав. (2019) провели систематичний огляд в межах Кокранівського співробітництва та опублікували результати за тематикою впливу ЛЕ різного складу на результати виходжування передчасно народжених малюків [44]. У цей метааналіз включено 29 досліджень (n = 2037). ЛЕ класифікувались на три групи: 1. всі препарати, що містять риб'ячий жир, включаючи чистий риб'ячий жир; 2. звичайні емульсії на основі соєвої олії; 3. альтернативні ЛЕ (наприклад, МСТ-соєва олія (MS-LE) або оливково-соєва олія і т.д.). Щодо ROP, було відібрано 7 досліджень (n=731), але не дуже якісно організованих. В одному з них повідомляли про значно нижчі показники на стадії ROP 1 до 2 у групі SMOF-LE, порівняно з групою соєвої олії (S-LE) (1/40 в SMOF-LE проти 12/40 з S-LE; p=0,001; RR 0,08, 95% ДІ 0,01-0,61) [45]. Вивчення розвитку ROP 3 стадії, яка б потребувала хірургічного лікування, проводилося в 5 трайлах (n=523), які порівнювали вплив SMOF-LE з групою соєвої олії. Статистично достовірних результатів не було: обидві варіанти парентеральних ліпідів були безпечні відносно хірургічних випадків ROP, при зниженні частоти ROP 1-2 стадій при використанні SMOF-LE [44].

За останні два роки з'явилися нові докази. У 2020 році Chiung-Fang Tu та співав. опублікували дані ретроспективного аналізу порівняння впливу ЛЕ з риб'ячим жиром та соєвої ЛЕ на частоту ROP та кількість випадків ROP, які потребували терапії бевацизумабом. У цьому дослідженні брали участь 396 немовлят (203 – однокомпонентна ЛЕ та 193 – SMOF-LE). Менша частота випадків ROP будь-якої стадії (24,1 проти 11,4 %, p<0,001) та нижча потреба у терапії бевацизумабом (12,8 проти 5,2 %, p<0,001) спостерігалися в когорті дітей, які отримували емульсію з риб'ячим жиром. Логістичний регресійний аналіз показав, що ПХ у вигляді ліпідних емульсій, які містять риб'ячий жир, було пов'язане з меншим ризиком розвитку ROP (OR: 0,178, 95% ДІ 0,095-0,33, p<0,001) [46]. Не дивлячись на те, що нові докази побудовано на результатах невеликих ретроспективних досліджень з одного центру, їх висновки не можливо ігнорувати. Впровадження нових досягнень повинно сприяти покращенню здоров'я малюків, зниженню їх хронічних захворювань.

Бронхо-легенева дисплазія (БЛД), також як ROP, характерна для дуже недоношених дітей, особливо з респіраторним дистрес-синдромом. БЛД – це форма хронічного захворювання легенів (ХЗЛ), що більш притаманне новонародженим, які отримують кисень та вентиляцію з позитивним тиском. Занепокоєння щодо раннього використання внутрішньовенних ліпідів у малюків з ЕНМТ сконцентрувались на смертності та захворюваності, які збільшуються при розвитку ХЗЛ. Це обумовлено гіпотезою збільшення пошкодження легеневої тканини частинками ліпідів.

Історія вивчення впливу парентеральних ліпідів на розвиток БЛД дещо нагадує послідовність вивчення впливу останніх на частоту ROP. R.W. Cooke в 1991 році опублікував дані дослідження 659 немовлят (30 тиж. гестації та менш.), отриманих за період 1983–1989 років. В результатах значилось, що внутрішньовенне введення ліпідів

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

протягом перших 21 днів було суттєво пов'язане з розвитком ХЗЛ. З часом спостерігалось семикратне збільшення щорічної захворюваності на хронічні захворювання легенів цієї групи. Однак, це дослідження також вказувало на вірогідно вищий показник сепсису та необхідність проведення ШВЛ, що неможливо ігнорувати при остаточних висновках [47].

В ті ж роки, I. R. Sosenko та співавт. у дослідженні, призначеному оцінці ефекту ранньої інфузії ЛЕ на основі соєвої олії на ХЗЛ, навіть незважаючи на те, що між двома групами не було різниці в рівні смертності або частоти БЛД (ранні ліпіди проти пізнього призначення ліпідів), показало, що стосовно ранніх ліпідів найбільш потенційний несприятливий ефект є у немовлят з масою тіла при народженні 600–800 г. Так, якщо малюки отримували ранні ліпіди, у них частіше спостерігалась легенева кровотеча і рівень смертності був вищим, ніж у контрольної групи (p=0,032) [40].

Паралельно проведені дослідження в інших країнах не виявляли негативного впливу ЛЕ на основі соєвої олії при ранньому введенні на частоту смерті або БЛД [48,49].

G. F. Fox та співавт. у 1998 році провели метааналіз, який спростував попередні результати щодо асоціації збільшення смертності та вищої частоти БЛД, включивши в нього шість рандомізованих контрольованих досліджень [50]. Починаючи с 2000 року, з'явилося ще декілька метааналізів, проведених авторами в межах Кокранівського співробітництва. Вони вивчали раннє призначення ліпідів з контрольною групою, а також порівнювали вплив багатокомпонентних емульсій з риб'ячим жиром. K. Simmer та S.C. Rao в 2005 році включили до огляду п'ять досліджень (n=397). Усі дослідження порівнювали ефективність та безпеку «раннього» введення проти «не раннього» введення ліпідів у недоношених дітей. Час введення «ранніх ліпідів» коливався < 12 годин після народження до п'ятого дня життя. Пізнє введення ліпідів передбачало введення ЛЕ після 6 доби інтенсивної терапії. Статистичних відмінностей між групами щодо смертності або хронічної захворюваності та БЛД не було виявлено [51]. «Нові» ліпідні емульсії також не впливають на розвиток хронічного захворювання легень [44].

Таким чином, через вразливість дітей з ЕНМТ та НМТ до наслідків недоїдання, рання відмова від харчування в цілому та, зокрема, відмова від ранніх ЛЕ, потенційно може збільшити ризики розвитку БЛД та пошкодження легень внаслідок дефіциту маси. Потрібні якісні рандомізовані дослідження для подальшого вивчення цього питання.

Внутрішньовенні ліпіди – вплив на імунний статус малюків та оксидативний стрес.

Найбільш поширеними гострими та хронічними станами у дітей ЕММТ є: серцеві (відкрита артеріальна протока, PDA), неврологічні (погані смоктальний та ковтальний рефлекси, епізоди апное, внутрішньошлуночковий крововилив, затримка розвитку або когнітивних функцій), зорові (ROP, короткозорість та/або косоокість), шлунково-кишкові (непереносимість годування з підвищеним ризиком розвитку НЕК), ниркові (метаболічний ацидоз, недостатність росту), інфекційні (сепсис, менінгіт), респіраторні (респіраторний дистрес-синдром та БЛД), а також метаболічні (гіпоглікемія, гіпербілірубінемія та захворювання кісток – остеопенія недоношених). Вони мають єдиний спільний знаменник: оксидативний стрес [54]. Оксидативний стрес – це патофізіологічний механізм, пов'язаний із передчасними пологами, який відображає дисбаланс між системним проявом активних форм кисню (АФК) та біологічною здатністю системи знешкоджувати проміжні окислювальні сполуки або усувати пошкодження, що виникли. Збільшення оксидативного стресу було продемонстровано у немовлят, яким потрібна реанімація в пологовому залі з додаванням кисню [55].

Новонароджені мають обмежену антиоксидантну здатність і схильні до підвищеного ризику зараження та запалення – ситуація, яка загострюється у недоношених новонароджених. Оксидативний стрес та запалення разом спричинені багатьма серйозними станами, що вражають новонароджених, можуть змінюватись під впливом багатьох факторів та лікувальних технологій. Ліпіди різного складу, призначені для внутрішньовенного введення, можуть модулювати імунні функції та по різному змінювати оксидативний стан [66].

На жаль, існують лише обмежені дані щодо впливу ЛЕ на імунну систему педіатричних пацієнтів та про здатність впливати на оксидативний стан. Більшість досліджень проведено in vitro. Достатньо відомі публікації Sweeney та співавт., в яких повідомлено про загибель моноцитів через підвищену агрегацію останніх з інтерлейкіном-2 на тлі використання ліпідів [52]. Подальше дослідження цих авторів, також проведене in vitro, виявило, що додавання LC-PUFAs до моноцитів новонароджених, призвело до 4-х кратного збільшення оксидативного стресу та втрачанню клітин, порівняно з контролем (p=0,05). PUFAs-індукований апоптоз ініціювався через активацію мітохондріальних каспаз – 8 та 9. Цей апоптоз було заблоковано додаванням антиоксидантів, які структурно були схожі на α-токоферол, що, безумовно, мало важливе значення для розробки нових формул ЛЕ для ПХ [53].

Існують занепокоєння, що ліпідні емульсії суто на основі соєвої олії можуть збільшити перекисне окислення ліпідів, оксидативний стрес та запалення через їх високий ω–6 ПНЖК та низькі ω–3 концентрації ПНЖК. Багатокомпонентні емульсії ліпідів, що містять риб'ячий жир, можуть забезпечити переваги для новонароджених через їх високий вміст DHA та EPA та високий рівень антиоксидантів (α-токоферол) [57].

Декілька рандомізованих досліджень продемонстрували відсутність суттєвих відмінностей у маркерах оксидативного стресу для ЛЕ з оливкової олії/соєвої олії у порівнянні з ЛЕ на основі лише соєвої олії. Ці результати отримали в ході досліджень шляхом порівняльного аналізу маркерів оксидативного стресу: рівнів F2-ізопростану плазми, екскреції малонового діальдегіду з сечею (MDA) або пентану у повітрі, що видихається [58-60]. Слід зазначити, що рівні F2-ізопростану в плазмі використовують у якості маркеру оксидативного стресу та перекисного окислення ліпідів in vivo та вважаються «золотим стандартом» біо-

маркерів для цього параметра [61].

Ряд випробувань показують, що новонародженим, яким давали композитні ЛЕ, що містять риб'ячий жир, мають сприятливу модуляцію їх жирнокислотних профілів та/або оксидативного стресу/перекисного окислення ліпідів, ніж при застосуванні інших ліпідів для ПХ. Австралійський дослідник G. Deshpande та співавт. (2014) опублікували результати подвійного сліпого рандомізованого дослідження, в якому порівнювали ЛЕ з риб'ячим жиром (SMOF) та ЛЕ зі складом 80 % оливкової олії/20 % соєвої у недоношених новонароджених 23–30 тижнів гестаціїї [62]. Всього було рандомізовано 34 новонароджених, і 30 завершили дослідження. Не було різниці між групами в загальному споживанні енергії, обидві емульсії добре переносились, і не було значних відмінностей між групами з точки зору толерантності до ЛЕ. У групі риб'ячого жиру рівні F2-ізопростану були знижені відносно базових (2818,0 проти 2051,7 пмоль/л, p=0,013), тоді як у іншій групі значущих змін не виявлено (2630,8 проти 2642,8 пмоль/л відповідно, p=0,2274). Більше того, отримано статистичну різницю показника F2-ізопростану між групами (p=0,0372). Рівні EPA (дані у відсотках від загальної кількості жирних кислот) знижувалися у групі двохкомпонентної ЛЕ (з 1,52 до 1,07 %, p=0,0026); напроти, малюки, які отримували чотирьохкомпонентної ЛЕ, демонстрували зростання рівнів EPA (з 1,45 до 2,29 %, p=0,0038). Більш того, між групами також була значна різниця в рівнях EPA (p=0,0001) та існував значно більший приріст рівня α-токоферолу (зміна від базового рівня) у складі групи риб'ячого жиру, ніж у групі оливкової олії (p=0,0091). Це випробування показало, що для малюків з ДММТ та ЕММТ, які мають критичні стани, композитна ЛЕ, що містить риб'ячий жир, має переваги з точки зору зменшення оксидативного стресу, підвищення рівню α-токоферолу, що може бути корисним для зменшення імуносупресії та запалення [62].

Цілий ряд дослідників вивчали вплив ЛЕ на стан імунітету in vivo. Usmani та співавт. вивчали фактори комплементу та функцію поліморфно-ядерних лейкоцитів та дійшли висновків, що тривала до 21-го дня інфузія ЛЕ з соєвою олією не впливає на хемотаксис білих клітин крові новонароджених [57].

Ще декілька досліджень, проведених в 80-х роках, виключили негативний вплив навіть ЛЕ на основі соєвої олії на імунітет малюків. A. Weirnik та співавт. (1983) вивчали вплив ЛЕ (виключно соєва олія у складі) на функцію мононуклеарів in vivo та in vitro і виявили, що in vivo на тлі введення ЛЕ активність моноцитів при стимуляції кишковою паличкою було значно вищою. Кількість моноцитів не змінювалась, а кількість гранулоцитів була значно вищою, ніж раніше. Як у хворих, так і в пробірці, після інкубації в ЛЕ моноцити поглинали більшу кількість дріжджових частинок на одну клітину [63]. Кількість публікацій за цією тематикою стосовно новонароджених та дітей дуже обмежена.

Дослідження останніх років вивчали вплив ЛЕ нових генерацій переважно в когорті дорослих пацієнтів. Так, декілька досліджень продемонстрували відсутність істотного, особливо негативного впливу, на імунний статус хірургічних хворих [64]. Так, тайваньське дослідження (M. Wu, 2014) продемонструвало, що хворі, які отримували ЛЕ з риб'ячим жиром, мали нижчий рівень тригліцеридів, порівняно з MCT/LCT ЛЕ. Однак, ніяких змін в рівнях протизапальних маркерів в обох групах не спостерігалося (CRP, IL-6, IL-10, TNF-α та TGF-β1), як і показнику оксидативного стресу – за рівнем супероксидмутази [65].

В наступному розділі зупинимось на такому важливому практичному питанні, як неонатальний сепсис та внутрішньовенні ліпіди.

Сепсис та раннє призначення ВЛЕ. Існують суперечливі дані щодо використання внутрішньовенних ліпідів у передчасно народжених малюків на тлі сепсису. Ліпіди можуть безпосередньо підтримувати ріст мікробів та особливо грибів. ЛЕ, залежно від їх складу, можуть модулювати імунні функції, як було продемонстровано в попередньому розділі. Інше суперечливе питання: чи наявність сепсису збільшить частоту небажаних побічних ефектів, пов'язаних з внутрішньовенними ліпідами у новонароджених?

Ймовірно, побоювання щодо сепсису відноситься до досліджень 90-х років. J. Freeman та співавт. (1990) звітував, що в групі 882 немовлят, у дослідженні «випадок-контроль», бактеріємія, спричинена коагулазонегативним стафілококом, виникала в 5,8 разів частіше у малюків, які отримували ЛЕ до початку бактеріємії, порівняно з контрольною групою. Також автори повідомили, що до 56 % усіх випадків внутрішньолікарняної бактеріємії можуть бути причетні введені ліпіди [67].

Підвищення якості профілактики госпітальних інфекцій та якість проведення досліджень дозволили в наступному отримувати протилежні дані. У своїх дослідженнях C. Hammerman та M. J. Aramburo (1998) [38], I. R. Sosenko (1993) [39] повідомили про відсутність клінічних доказів підвищеної сприйнятливості до бактеріальної інфекції між раннім введенням ЛЕ та не використанням останніх. E. Brine (2004) з посиланням на D. Wilson, вказали, що діти з ЕНМТ, якщо вони отримували значно більшу кількість ліпідів, мали меншу частоту коагулазонегативної стафілококової бактерії та демонстрували кращі показники фізичного зростання [68, 69]. J. Bauer та співавт. провели дослідження, в якому виявили, що доношені новонароджені з неускладненим синдромом сепсису мають підвищену потребу в енергії (57 ккал/кг/добу у септичних малюків проти 47 ккал/кг/добу у контрольній групі) протягом перших 4-х днів захворювання. Зростання цієї потреби може пояснювати почастішанням серцебиття та частоти дихання [70]. В іншому дослідженні I. J. Torine, використовуючи мічену ізотопами воду, довели, що передчасно народжені діти в гострий період сепсису мають вищу потребу в калоріях, порівняно з фазою відновлення (96±25 проти 55±17 ккал/кг/день), а також значно більше контрольної групи (96±25 проти 67±12 ккал/кг/день). Таке збільшення енергетичних потреб слід враховувати при наданні харчової підтримки надзвичайно недоношеним немовлятам [71]. Без використання ЛЕ, якщо дитина не годується ентерально, забезпечи-

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

ти ці потреби неможливо, як було продемонстровано вище.

A. Pontes-Arruda та співав. (2012) опублікували результати дослідження з рандомізацією, проведене у хірургічних хворих старше 18 років. Вивчали ризики виникнення сепсису у хворих, яким додавали ліпідний компонент або ні, при використанні фабричної системи для ПХ «3 в 1». Результат не виявив суттєвих відмінностей у загальному ризику бактеріальних інфекцій (51,4 проти 53,5 %; співвідношення шансів [OR] = 1,11; 95% ДІ 0,96-1,27), рівень бактеріємії становив 19,6 проти 19,2 %; OR 0,97; 0,81-1,16. Також, між двома групами не було значущих відмінностей у ризику загальної бактеріальної інфекції після декількох днів лікування. Таким чином, додавання ЛЕ в систему ПХ «3 в 1», несуттєво асоціювалось зі збільшенням ризику інфекційної захворюваності в порівнянні з контролем, але не підвищувало захворюваність на сепсис [72].

Щодо ризику сепсису при використанні ЛЕ різного складу суттєвих відмінностей не було відмічено. В Кокранівському огляді 2019 року було продемонстровано відсутність впливу ЛЕ з соєвою олією, в порівнянні з багатокомпонентними ЛЕ, на ризик виникнення сепсису [43].

W. Park та співав. показали, що у недоношених дітей з сепсисом рівень тригліцеридів на тлі ПХ, як правило, вищий, а окиснення жирних кислот та кліренс ліпідів нижчі, ніж у пацієнтів без ознак запалення, але слід зазначити, що в цих дослідженнях застосовували 10 % ЛЕ [73, 74]. Пізніше, S. Tocе та співавт. показали, що між гіпертригліцеридемією та інфекцією немає зв'язку [75].

Таким чином, використання ЛЕ та харчової підтримки є дуже важливим для септичних немовлят з різною вагою (доношених та передчасно народжених), щоб уникнути надмірного споживання вуглеводів та запобігти шкірним проявам (дерматитам), спричиненим дефіцитом незамінних жирних кислот, і тим самим зменшити частоту бактеріальних та грибкових інфекцій.

Наприкінці, слід зазначити, що питання використання ЛЕ для ПХ, є достатньо складним як для проведення досліджень, так і для впровадження їх результатів в клінічну практику, особливо якщо це стосується комерційних продуктів. Кожний науковий огляд містить частину власної думки автора на деякі питання та їх практичне застосування. На щастя, наукові інформаційні ресурси стають більш відкритими та доступними для самостійного вивчення та адаптації консенсусних настанов в практику конкретних стаціонарів. Слід пам'ятати, що неможливо ігнорувати новітні винаходи, які дозволять покращити як короткочасні, так і віддалені результати виходжування новонароджених. Більшість, якщо не всі догми, які вказували на необхідність відтермінування призначення внутрішньовенних ліпідів, засновані на слабких доказах та були проведені в 90-х роках. Сучасні дослідження вказують на необхідність раннього використання ліпідів у новонароджених, особливо у дітей з ДММТ та ЕММТ. «Нові» ЛЕ, які мають комбінований склад, довели свою безпеку та кращу толерантність, мають більше здатностей в запобіганні дефіциту НЖК, що є важливим для росту та розвитку немовлят. Професор Арвід Вретлінд, який створив перші препарати для ПХ, свого часу сказав: «Нездатність лікаря забезпечити харчування хворого повинна розцінюватися як рішення заморити його голодом. Рішення, для якого в більшості випадків було б важко підібрати виправдання».

В наступній публікації ми продовжимо тему впливу внутрішньовенних ліпідів на стан здоров'я новонароджених та їх взаємозв’язок з такими проблемами, як толерантність та кліренс інфузії ліпідів; тромбоцитопенія та ліпіди; внутрішньовенні ліпіди, гіпербілірубінемія та хронічне ураження печінки; взаємозв'язок ліпідів та метаболізму глюкози (гіпо- та гіперглікемія); ліпіди та дифузія кисню в легенях, pH крові та легенева гіпертензія; ВЛЕ та некротичний ентероколіт, відкрита артеріальна протока.

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

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

**Література**

1. 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 Pt B):2324-36. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946.

2. Carpentier YA, Deckelbaum RJ. In vivo handling and metabolism of lipid emulsions. World Rev Nutr Diet. 2015;112:57-62. doi: 10.1159/000365431.

3. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2007;59:193-204. doi: 10.1159/000098536.

4. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, 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.

5. Wanten GJA, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1171-84. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1171

6. Salama GS, Kaabneh MA, Almasaeed MN, Alquran MIa. Intravenous lipids for preterm infants: a review. Clin Med Insights Pediatr. 2015;9:25-36. doi: 10.4137/CMPed.S21161.

7. Сорокина ЕЮ. Жировые эмульсии: современное состояние проблемы при проведении интенсивной терапии у больных в критическом состоянии. Медицина неотложных состояний. 2014;4:29-36.

8. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Нікуліна ЛІ. Аналіз використання жирових емульсій у парентеральному харчуванні новонароджених в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;3:107-14. doi:10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.13

9. Fischer CJ, Maucort-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, Remontet L, Claris O. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. Clin Nutr. 2014;33(3):502-8. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.007

10. Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants

receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. Pediatrics. 2008;122(4):743-51. doi: 10.1542/peds.2007-2282

11. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. Pediatr Rev[Internet]. 1999[cited 2021 Apr 14];20(9):e45-55. Available from: https://pedsinreview.aappublications.org/content/20/9/e45.long doi: 10.1542/pir.20-9-e45

12. Hansen AE, Wiese HF, Boelsche AN, Haggard ME, Adam DD, Davis H. Role of linoleic acid in infant nutrition: clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. Pediatrics. 1963;31(1):171-92.

13. Lapillonne A, Eleni dit Trolli S, Kermorvant-Duchemin E. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants. Neonatology. 2010;98(4):397-403. doi: 10.1159/000320159.

14. Lapillonne A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. World Rev Nutr Diet. 2014;110:82-98. doi: 10.1159/000358460

15. Shoji H, Hisata K, Suzuki M, Yoshikawa N, Suganuma H, Ohkawa N, et al. Effects of parenteral soybean oil lipid emulsion on the long-chain polyunsaturated fatty acid profile in very-low-birth-weight infants. Acta Paediatr. 2011;100(7):972-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02183.x

16. Zhao Y, Wu Y, Pei J, Chen Z, Wang Q, Xiang B. Safety and efficacy of parenteral fish oil-containing lipid emulsions in premature neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(6):708-16. doi: 10.1097/MPG.0000000000000665

17. Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant, Scientific basic and practical guidelines [Internet]. Cincinnati, OH: Digital Educational Publishing Inc; 2005[cited 2021 Apr 29]. Available from: https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/12598/

18. Assali NS, editors. Biology of Gestation. Vol II. New York: Academic Prees Inc; 1968. 507p. Widdowson EM. Growth and composition of the fetus and newborn. p.1-49.

19. Najm S, Löfqvist C, Hellgren G, Engström E, Lundgren P, Hård AL, et al. Effects of a lipid emulsion containing fish oil on polyunsaturated fatty acid profiles, growth and morbidities in extremely premature infants: A randomized controlled trial. Clin Nutr ESPEN. 2017;20:17-23. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.04.004

20. Lea CL, Smith-Collins A, Luyt K. Protecting the premature brain: current evidence-based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102(2):F176-82. doi: 10.1136/archdischild-2016-311949

21. Rothman AL, Tran-Viet D, Gustafson KE, Goldstein RF, Maguire MG, Tai V, et al. Poorer neurodevelopmental outcomes associated with cystoid macular edema identified in preterm infants in the intensive care nursery. Ophthalmology. 2015;122(3):610-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.022

22. Ehringer W, Belcher D, Wassall SR, Stillwell W. A comparison of the effects of linolenic (18:3 omega 3) and docosahexaenoic (22:6 omega 3) acids on phospholipid bilayers. Chem Phys Lipids. 1990;54(2):79-88. doi: 10.1016/0009-3084(90)90063-w

23. Innis SM, Elias SL. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. Am J Clin Nutr. 2003;77(2):473-8. doi: 10.1093/ajcn/77.2.473

24. Innis SM. Human milk: maternal dietary lipids and infant development. Proc Nutr Soc. 2007;66(3):397-404. doi: 10.1017/S0029665107005666

25. Khandelwal S, Kondal D, Chaudhry M, Patil K, Swamy MK, Metgud D, et al. Effect of Maternal Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation on Offspring Neurodevelopment at 12 Months in India: A Randomized Controlled Trial. Nutrients[Internet]. 2020[cited 2021 Apr 18];12(10):3041. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3041 doi: 10.3390/nu12103041

26. Makrides M. DHA supplementation during the perinatal period and neurodevelopment: Do some babies benefit more than others? Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2013;88(1):87-90. doi: 10.1016/j.plefa.2012.05.004

27. Basak S, Mallick R, Duttaroy AK. Maternal Docosahexaenoic Acid Status during Pregnancy and Its Impact on Infant Neurodevelopment. Nutrients[Internet]. 2020[cited 2021 Apr 25];12(12):3615. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3615 doi: 10.3390/nu12123615

28. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(4):489-97. doi: 10.1177/0148607113487926.

29. 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

30. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. Early Hum Dev. 1980;4(2):131-8. doi: 10.1016/0378-3782(80)90016-x

31. Lapillonne A, Carnielli VP, Embleton ND, Mihatsch W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. BMJ Open[Internet]. 2013[2021 Apr 18];3(9):e003478. Available from: https://bmjopen.bmj.com/content/3/9/e003478.long doi: 10.1136/bmjopen-2013-003478

32. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrian B, Collier S, Gura K, et al. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. Nutr Clin Pract. 2012;27(2):150-92. doi: 10.1177/0884533612439896

33. Binder C, Giordano V, Thanhaeuser M, Kreissl A, Huber-Dangl M, Longford N, Haiden N, Berger A, Repa A, Klebermass-Schrehof K. A 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[Internet]. 2019[2021 May 5];211:46-53.e2. Available from: https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(19)30395-6/fulltext doi: 10.1016/j.jpeds.2019.03.039

34. Bruns N, Dransfeld F, Hüning B, Hobrecht J, Storbeck T, Weiss C, Felderhoff-Müser U, Müller H. Comparison of two common aEEG classifications for the prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. Eur J Pediatr. 2017;176(2):163-71. doi: 10.1007/s00431-016-2816-5

35. Ambrogini P, Betti M, Galati C, Di Palma M, Lattanzi D, Savelli D, et al. Alpha-tocopherol and hippocampal neural plasticity in physiological and pathological conditions. Int J Mol Sci[Internet]. 2016[cited 2021 May 7];17(12). Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2107 doi: 10.3390/ijms17122107

36. Carlson SE, Werkman SH. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until 2 months. Lipids. 1996;31(1):85-90. doi: 10.1007/BF02522416

37. Birch D, Birch E, Hoffman DR, Uauy R. Retinal development of very-low-birth¬-weight infants fed diets differing

in omega-3 fatty acids. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992; 33(8):2365-76.

38. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. Pediatrics. 2001;108(2):359-71. doi: 10.1542/peds.108.2.359

39. Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. J Pediatr. 1988;113(6):1083-8. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80587-0

40. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intra¬venous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. J Pediatr. 1993;123(6):975-82. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80397-x

41. Douglas D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. Pediatrics. 2008;122(4):743-51. doi: 10.1542/peds.2007-2282

42. Salama G et al. Early aggressive intravenous fat emulsion decreases the incidence of retinopathy of prematurity. N Iraq J Med[Internet]. 2012[cited 2021 Apr 15]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/284096724_Early_aggressive_intravenous_fat_emulsion_decreases_the_incidence_of_retinopathy_of_prematurity_The_New_Iraqi_Journal_of_Medicine2012

43. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM , Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. Nat Med. 2007;13(7):868-73. doi: 10.1038/nm1591

44. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. Cochrane Database Syst Rev[Internet]. 2019[cited 2021 May 5];6(6):CD013163. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013163.pub2/full doi:10.1002/14651858.CD013163.pub2

45. Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabataş EU, Zenciroğlu A, Okumuş N. The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. Early Human Development 2014;90(1):27-31. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.11.002

46. Tu CF, Lee CH, Chen HN, Tsao LY, Chen JY, Hsiao CC. Effects of fish oil-containing lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Pediatr Neonatol. 2020;61(2):224-30. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.11.010

47. Cooke RW. Factors associated with chronic lung disease in preterm infants. Arch Dis Child. 1991;66(7):776-9. doi: 10.1136/adc.66.7_spec_no.776

48. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birthweight infants. J Perinatol. 2004;24(8):482-6. doi: 10.1038/sj.jp.7211114

49. Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, Crowe L, Palmer NT. Introduction of intra¬venous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. J Pediatr. 1991;119(4):615-23. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82416-3

50. Fox GF, Wilson DC, Ohlsson A. Effect of early vs. late introduction of intrave¬nous lipid to preterm infants on death and chronic lung disease (CLD) – results of meta-analyses. Ped Res [Internet]. 1998[cited 2021 May 2];43:214A. Available from: https://www.nature.com/articles/pr19981398

51. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2005[cited 2021 Apr 18];2:CD005256. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005256/full

52. Sweeney B, Puri P, Reen DJ. Polyunsaturated fatty acids influence neonatal monocyte survival. Pediatr Surg Int. 2001;17(4):254-8. doi: 10.1007/s003830100589

53. Sweeney B, Puri P, Reen DJ. Induction and modulation of apoptosis in neonatal monocytes by polyunsaturated fatty acids. J Pediatr Surg. 2007;42(4):620-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.12.024

54. Panfoli I, Candiano G, Malova M, Angelis LD, Cardiello V, Buonocore G, et al. Oxidative Stress as a Primary Risk Factor for Brain Damage in Preterm Newborns. Front Pediatr[Internet]. 2018[cited 2021 Apr 24];6:369. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00369/full doi: 10.3389/fped.2018.00369

55. Peña-Bautista C, Durand T, Vigor C, Oger C, Galano J-M, Cháfer-Pericás C. Non-invasive assessment of oxidative stress in preterm infants. Free Radic Biol Med. 2019;142:73-81. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.019

56. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F, et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. Early Hum Dev. 2010;86(4):241-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.03.008

57. Usmani SS, Harper RG, Usmani SF. Effect of a lipid emulsion (Intralipid) on polymorphonuclear leukocyte functions in the neonate. J Pediatr. 1988;113(1):132-6. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80547-x

58. Pitkanen OM, Luukkainen P, Andersson S. Attenuated lipid peroxidation in preterm infants during subsequent doses of intravenous lipids. Biol Neonate. 2004;85(3):184-7. doi: 10.1159/000075813

59. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, Lee O, Shalley H, Croft KD, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. Nutrition. 2008;24(11-12):1057-64. doi: 10.1016/j.nut.2008.05.004

60. Roggero P, Mosca F, Gianni ML, Orsi A, Amato O, Migliorisi E, et al. F2-isoprostanes and total radical-trapping antioxidant potential in preterm infants receiving parenteral lipid emulsions. Nutrition. 2010;26(5):551-5. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.018

61. Deshpande GC, Cai W. Use of Lipids in Neonates Requiring Parenteral Nutrition. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2020;44(1):45-54. doi: 10.1002/jpen.1759

62. Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori TA, Croft KD, Kristensen J. Fish oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(2):177-82. doi: 10.1097/MPG.0000000000000174

63. Wiernik A, Jarstand C, Julander I. The effect of intralipid on mononuclear and polymorphonuclear phagocytes. Am J Clin Nutr. 1983;37(2):256-61. doi: 10.1093/ajcn/37.2.256

64. Metry AA, Abdelaal W, Ragaei M, Refaat M, Nakhla G. SMOFlipid versus intralipid in postoperative ISU patients. Enliven: Journal of Anesthesiology and Critical Care Medicine[Internet]. 2014[cited 2021 Apr 12];1(6):015. Available from: http://www.enlivenarchive.org/articles/smoflipid-versus-intralipid-in-postoperative-icu-patients.html

65. Wu M-H, Wang M-Y, Yang C-Y, Kuo M-L, Lin M-T. Randomized clinical trial of new intravenous lipid (SMOFlipid 20%) versus medium-chain triglycerides/long-chain triglycerides in adult patients undergoing gastrointestinal surgery. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(7):800-8. doi: 10.1177/0148607113512869

66. Falsaperla R, Lombardo F, Filosco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F, et al. Oxidative Stress in Preterm Infants: Overview of Current Evidence and Future Prospects. Pharmaceuticals. 2020;13(7):145. doi:10.3390/ph13070145

67. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein F, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. N Engl J Med. 1990;323(5):301-8. doi: 10.1056/NEJM199008023230504

68. Brine E, Ernst J. Total parenteral nutrition for premature infants. Newborn Infant Nurs Rev. 2004;4(3):133-55. doi: 10.1053/j.nainr.2004.03.006

69. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997;77(1):4-11. doi: 10.1136/fn.77.1.f4

70. Bauer J, Hentschel R, Linderkamp O. Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. Pediatrics[Internet]. 2002[cited 2021 May 17];110(6):e69. Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/110/6/e69.long doi: 10.1542/peds.110.6.e69

71. Torine IJ, Denne SC, Wright-Coltart S, Leitch C. Effect of late-onset sepsis on energy expenditure in extremely premature infants. Pediatr Res. 2007;61(5Pt1):600-3. doi: 10.1203/pdr.0b013e3180459f9d

72. Pontes-Arruda A, Liu FX, Turpin RS, Mercaldi CJ, Hise M, Zaloga G. Bloodstream infections in patients receiving manufactured parenteral nutrition with vs without lipids: is the use of lipids really deleterious? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36(4):421-30. doi: 10.1177/0148607111420061

73. Park W, Paust H, Schroder H. Lipid infusion in premature infants suffering from sepsis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1984;8(3):290-2. doi: 10.1177/0148607184008003290

74. Park W, Paust H, Brösicke H, Knoblach G, Helge H. Impaired fat utilization in parenterally fed low-birth-weight infants suffering from sepsis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1986;10(6):627-30. doi: 10.1177/0148607186010006627

75. Toce SS, Keenan WJ. Lipid intolerance in newborns is associated with hepatic dysfunction but not infection. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149(11):1249-53. doi: 10.1001/archpedi.1995.02170240067010

## БЕЗОПАСНОСТЬ И КАЧЕСТВО ВНУТРИВЕННЫХ ЛИПИДОВ ДЛЯ НОВОРОЖДЁННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ЗНАНИЯ И БУДУЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

***И.А. Аникин[1], В.И. Снисарь[2]***

**Высшее государственное учебное заведение Украины «Запорожский государственный медицинский университет»[1] (г. Запорожье, Украина)**
**Высшее государственное учебное заведение Украины «Днепровский государственный медицинский университет»[2] (г. Днепр, Украина)**

**Резюме.** Преждевременные роды обусловливают развитие «метаболического шока» у новорождённого ребёнка, тяжесть которого обратно противоположна массе и сроку гестации. Младенцы теряют возможность получать нутриенты естественным, трансплацентарным путем, а способность усваивать молоко матери ограничена из-за незрелости. Стандартом роста преждевременно родившегося ребёнка является внутриутробный рост мозга и тела плода, для достижения которого требуется не только достаточное количество основных нутриентов, но и их качественный состав. Нутритивная поддержка недоношенных новорождённых часто является проблемой, особенно, если дети имеют заболевания перинатального периода, находятся на искусственной вентиляции лёгких, что ухудшает их катаболическое статус. Стрессовое состояние ограничивает продолжение физического роста ребёнка в течение первых нескольких недель после родов, что ассоциируется с хронической заболеваемостью и неврологической инвалидизацией в будущем. Одним, а иногда единственным путём поступления основных нутриентов, становится парентеральное питание, при качественном проведении которого возможно удовлетворить большинство пищевых потребностей недоношенных детей. В последние годы разработаны качественные протоколы с парентерального питания, соблюдение которых позволяет достичь цели обеспечения потребностей детей. Они предусматривают достаточно агрессивный подход к инфузии аминокислот и липидов, но среди врачей все еще существуют опасения использовать раннее парентеральное питание. Особенно ограничения касаются внутривенных липидов, они базируются на нескольких догмах, которые свидетельствуют о том, что инфузия липидов может быть связана с повреждением тканей лёгких, печени, способствует развитию сепсиса и тромбозам. Существует несколько недавних обзоров,

## SAFETY AND QUALITY OF INTRAVENOUS LIPIDS FOR NEWBORNS: CURRENT KNOWLEDGE AND FUTURE PROSPECTS

***I. Anikin[1], V. Snisar[2]***

**Higher State Educational Establishment of Ukraine «Zaporizhzhia State Medical University»[1] (Zaporizhzhia, Ukraine)**
**Higher State Educational Establishment of Ukraine «Dnipro State Medical University»[2] (Dnipro, Ukraine)**

**Summary.** Premature birth leads to the development of "metabolic shock" in a newborn, the severity of which is inversely opposite to the weight and gestational age. Infants lose the ability to receive nutrients naturally, transplacentally, and the ability to metabolize mother's milk is limited due to immaturity. The growth up standard of a prematurely born child is intrauterine growth of the fetal brain and body, which requires not only a sufficient amount of essential nutrients, but also their qualitative composition. Nutritional support of premature newborns is a difficult task, especially if infants have perinatal diseases or require mechanical ventilation, which makes their catabolic state even worse. Stress limits the child's continued physical growth during the first few weeks after birth, and is associated with chronic morbidity and neurological disability in the future. One, and sometimes the only way of supplying the main nutrients, is parenteral nutrition, high-quality performance of which makes it possible to satisfy most of the nutritional needs of premature babies. In recent years, high-quality parenteral nutrition protocols have been developed, the adherence to which allows to achieve the goal. They involve a rather aggressive approach to amino acid and lipid infusion, but there is still concern about the use of early parenteral nutrition. Especially restrictions relate to intravenous lipids, which are based on several dogmas, indicating that lipid infusion can be associated with the damage of the lungs and liver tissues, as well as the development of sepsis and thrombosis. There are several recent reviews that partially refute these dogmas. In our publication we would like to provide a short basic data on the safety of lipid emulsions used in newborns, and also to provide data on the positive effect of lipids on some biochemical processes and conditions, with an emphasis on their features, depending on the composition of the fat emulsion. The literature review can be used to view clinical practice, to search for optimal strategies of lipid emulsions

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

которые опровергают эти догмы. В нашей публикации мы хотели бы предоставить короткие базовые данные по безопасности использования липидных эмульсий, которые используют у новорождённых. Также, мы предоставили данные о положительном влиянии липидов на некоторые биохимические процессы и состояния, с акцентом на их особенности в зависимости от состава жировой эмульсии. Обзор литературы, который предоставлен, может использоваться для пересмотра клинической практики, и поиска оптимальных стратегий применения липидных эмульсий, с учётом их химических составляющих, что позволит повысить качество выхаживания недоношенных новорождённых. Цель работы – провести анализ научных литературных источников для изучения и систематизации данных о современных аспектах использования липидных эмульсий у новорождённых.

**Ключевые слова:** липидные эмульсии; недоношенный новорождённый; незаменимые жирные кислоты.

usage, taking into account their chemical components, which will improve the quality of nursing premature infants. The purpose of this work is to analyze scientific literature sources to study and systematize data on modern aspects of the use of lipid emulsions in newborns.

**Key words:** Lipid Emulsions; Premature Newborn; Essential Fatty Acids.

**Контактна інформація:**
**Анікін Іван Олександрович** – кандидат медичих наук, доцент кафедри дитячої хірургії та анестезіології, Вищий державний навчальний заклад України «Запорізький державний медичний університет», м. Запоріжжя, Україна.
**e-mail:** anikin1974@ukr.net
**ORCID ID:** https://orcid.org/0000-0002-1125-0123

**Контактная информация:**
**Аникин Иван Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии, Высшее государственное учебное заведение Украины «Запорожский государственный медицинский университет», г. Запорожье, Украина.
**e-mail:** anikin1974@ukr.net
**ORCID ID:** https://orcid.org/0000-0002-1125-0123

**Contact Information:**
**Ivan Anikin** – PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Zaporizhzhia State Medical University», Zaporizhzhia, Ukraine.
**e-mail:** anikin1974@ukr.net
**ORCID ID:** https://orcid.org/0000-0002-1125-0123

© І.О. Анікін, В.І. Снісарь, 2021

© I. Anikin, V. Snisar, 2021

Надійшло до редакції 15.04.2021 р.
Підписано до друку 11.06.2021 р.

# РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

**УДК 616-053.31:615.331:579.864**
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.8**

## ЧИ Є МАЙБУТНЕ У ПРОБІОТИКІВ В НЕОНАТОЛОГІЇ?
(аналіз останніх даних, частина 1)

***Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова***

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

***Резюме.*** *З року в рік призначення пробіотиків є суперечливим питанням як у медицині дорослих, так і в педіатричній практиці. Деякі вчені приходять до позитивних висновків щодо ефективності пробіотиків, тоді як певні індивідуальні дослідження, які є частиною мета-аналізів, роблять негативні висновки, вказуючи на те, що конкретний пробіотичний штам (штами) не впливав на стан, що досліджується. Слід уникати надмірних негативних чи позитивних висновків щодо РКВ пробіотиками - висновок стосується лише конкретного пробіотика, ефективність якого було досліджено з використанням визначених клінічних умов. Для неонатологів особливо гостро постає питання щодо використання пробіотиків у новонароджених дітей. Метою статті є аналіз останніх даних щодо можливостей використанняя пробіотиків у новонароджених.*

*У 2021 році був опублікований клінічний звіт щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей у США (Керівництво для лікаря з надання дитячої допомоги, Комітет AAP з питань плоду та новонароджених), у якому зазначено, що незважаючи на значні відмінності в комбінаціях пробіотичних препаратів і відсутність фармацевтичного класу пробіотичних продуктів, зокрема у США, кількість недоношених дітей, яким призначаються пробіотики, стабільно збільшується. За останніми джерелами бази даних в США приблизно 10% новонароджених із надзвичайно низьким гестаційним віком отримують певний тип пробіотиків під час їх перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, з різними варіаціями на практиці між підрозділами. Незважаючи на те, що багато хто твердо аргументує своє звичне використання пробіотиків у передчасно народжених дітей, інші групи, включаючи ESPGHAN та APP, були більш обережними, відзначаючи деякі основні обмеження багатьох досліджень, методологічні відмінності в дизайні досліджень та рекомендаціях, а також висновок, що ефективність пробіотиків може коливатися в широких межах.*

*Нещодавно Робоча група з пробіотиків та пребіотиків ESPGHAN опублікувала документ використання підходу мережевого мета-аналізу для виявлення штамів з найбільшим потенціалом ефективності для попередження основних захворювань у недоношених дітей. Слідом за цим Комітет ESPGHAN з питань харчування та Робоча група ESPGHAN по пробіотикам та пребіотикам мали на меті розробити документ, який може слугувати орієнтиром для можливого використання пробіотиків у недоношених дітей, на позиціях якого ми зупинимося у другій частині статті.*

***Ключові слова:*** *новонароджені; пробіотики; профілактика; клінічні рекомендації*

З року в рік призначення пробіотиків є суперечливим питанням як у медицині дорослих, так і в педіатричній практиці. З одного боку, деякі вчені приписують занадто багато ефектів пробіотикам, стверджуючи, що вони відповідають за епідемію ожиріння, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, імунодефіцитних станів тощо. Інші вченів важають, що пробіотики не приносять більшої користі для здоров'я людини, ніж вживання йогурту. Хоча деякі популярні веб-сайти представляють пробіотики як чарівні кулі, багато вчених висловлюють жаль з приводу суперечливих доказів користі пробіотиків для здоров'я людини. Економічне значення пробіотиків велике: глобальний ринок пробіотиків склав 40 млрд. доларів у 2017 році, та за прогнозами, до 2023 року збільшиться до 64 млрд. доларів [1].

Частина суперечок щодо використання пробіотиків пов'язана з відсутністю точних визначень та деяких важливих рекомендацій. Пробіотики - «живі мікроорганізми, які при введенні їх у достатній кількості приносять користь здоров'ю для господаря», а пребіотики - «субстрат, який вибірково використовується мікроорганізмами - господарями, що приносить користь для здоров'я». Синбіотики є дієтичними харчовими добавками поєднання пробіотиків з пребіотиками, які підтримують обраний пробіотик [2-4]. Після ретельного аналізу сучасних наукометричних баз слід зазначити, що пробіотики досліджувались у експоненціально зростаючій кількості клінічних випробувань щодо їх лікувальних властивостей, але також вони являють значний науковий інтерес для розуміння їх механізму дії та взаємодії з мікробіомом.

Зробити висновки з медичних наукових джерел важко внаслідок кількох причин. По-перше, література щодо використання пробіотиків поширюється на безліч різних медичних станів (охоплюють стан здоров'я та хвороби), галузі медицини (від педіатрії до геронтології) та типи країн (від країн, що розвиваються, до індустріально розвинених). По-друге, вона охоплює безліч різних штамів пробіотиків, що використовуються в різних дозах та у різних поєднаннях, так що рідко проводилося більше ніж два клінічні дослідження

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

з однаковим штамом пробіотиків відносно того ж самого клінічного стану. Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) представило декілька рекомендацій щодо конкретних пробіотиків (Lactobacillus rhamnosus GG та Saccharomyces boulardii), що застосовуються при гострому гастроентериті та при діареї, пов'язаної з антибіотиками. Хоча зазначено, що жодного оптимального пробіотичного штаму не вдалося ідентифікувати для недоношених немовлят, незважаючи на те, що понад 11 000 пацієнтів були залучені до рандомізованих клінічних досліджень (РКВ)[5,6]. Висновки переважно ґрунтуються на результатах мета-аналізів. Деякі з них вказують на позитивний ефект пробіотичної терапії, тоді як окремі дослідження, які є частиною мета-аналізів, показують негативний результат, вказуючи на те, що конкретний пробіотичний штам (штами) не впливав на стан, що досліджувався. Зроблено висновок, що доцільно уникати надмірних негативних чи позитивних висновків, які є результатами РКВ щодо використання пробіотиків; висновок може бути лише відносно конкретного про біотичного препарату, який досліджувався за визначених клінічних умов [7].

Для нас, неонатологів, особливо гострим є питання щодо використання про біотичної терапії в новонароджених. Доцільним є глибокий результатів досліджень та їх деталізація, внаслідок чого представлення такого огляду є непростим завданням. У даному літературному огляді представлені недавні РКВ та мета-аналізи (МА).

У недоношених дітей пробіотики були оцінені в ряді РКВ для профілактики тяжкого перебігу некротизуючого ентероколіту (НЕК), пізнього сепсису та смертності внаслідок зазначених причин.

Ентеральна толерантність є часто зниженою у недоношених дітей, у більшості випадків вони потребують парентерального харчування. Вигодовування передчасно народжених дітей непастеризованим молоком власної матері - найкраща стратегія годування для зменшення неонатальної смертності та розвитку багатьох захворювань. Протягом останніх двох десятиріч певні пробіотичні штами, - як окремі, так і комбіновані, вивчалися у клінічних дослідженнях для зменшення ймовірності розвитку НЕК та пізнього сепсису. Результати окремих досліджень мали певні відмінності, але майже всі систематичні огляди та мета-аналізи показали позитивний ефект щодо зниження показників захворюваності та ряду несприятливих наслідків, коли проводяться дослідження одночасно з різними штамами, що аналізується як єдина група.

НЕК - одне з важких захворювань у передчасно народжених дітей. Три найбільш ранніх рандомізованих дослідження щодо використання пробіотиків у недоношених дітей продемонстрували наступне. Бен-Нун із співавт. (Ізраїль) оцінили поєднання B infantis, Streptococcus thermophilus та Bifidobacteria bifidus; Дані з співавт.. (Італія) оцінили L. rhamnosus GG; Lin et al. (Тайвань) - Lactobacillus acidophilus та B infantis [8]. У кожному із цих досліджень було відзначено зменшення захворюваності на НЕК у немовлят. Пробіотики були довільно призначені певній групі дітей впродовж спостереження, результати порівнювалися з контрольною групою. Слід зазначити, що деякі з проведених досліджень мали значну неоднорідність щодо медичних втручань, а також, відмічалася невелика кількість немовлят з вагою при народженні менше 1000 г, тобто пацієнтів з найвищим ризиком реалізації НЕК.

За останні 5 років було опубліковано оновлені численні систематичні огляди. Незважаючи на значну неоднорідність досліджень, сукупний коефіцієнт об'єднаного ризику (RR) для НЕК (включаючи понад 10 000 немовлят) однозначно виступає за призначення пробіотиків для попередження НЕК у немовлят.

Зокрема МА з 42 РКВ виявив значне зниження частоти НЕК і смертності у немовлят, які отримували пробіотик, порівняно з плацебо [9]. Нещодавні дослідження, що визначали видоспецифічні ефекти, повідомили про ефективність профілактики важкого НЕК привикористанні B. breve та B. lactis [10, 11], але пробіотики не мали позитивний вплив на відносний ризик хірургічного втручання при НЕК [12].

Випробування ProPrems було проведене у 10 перинатальних центрах в Австралії та Росії, Новій Зеландії з оцінкою ефектів комбінації пробіотиків (B. infantis, Streptococcus thermophiles і Bifidobacterium lactis) у 1099 новонароджених з дуже з низькою масою тіла

(< 1500 г) при використанні жіночого молока. Багатоштамові пробіотики, що використовувалися у високих дозах, були найбільш ефективними [13]. Немовлята, які отримували пробіотичну суміш Bifidobacterium infantis, B. lactis та S. thermophilus, показали зниження частоти НЕК з 4,4 % (плацебо) до 2% (пробіотик) (RR, 0,46; 95%ДІ, 0,23–0,93), тоді у новонароджених, які отримували B. breve, не було продемонстровано впливу на частоту НЕК або смерть [14]. Крім того, у дітей, народжених на 28 тижні з масою тіла 1000 г, не було відмінностей у швидкості реалізації НЕК [15].

Пізній сепсис є основною причиною захворюваності та смертності недоношених дітей у промислово розвинутих країнах та країнах, що розвиваються. Рао та співавт. [16] провів МА щодо використання пробіотиків при пізньому сепсисі в недоношених дітей, у тому числі, 37 РКВ, у яких приймало участь 9400 немовлят. Автори описали значне зменшення частоти пізнього сепсису з 16,3% у плацебо до 13,9% у реципієнтів пробіотиків. Різниця залишалася суттєвою, якщо проводити аналіз у немовлят, які отримували лактобактерії або біфідобактерії. Значне зменшення частоти пізнього сепсису та смертності спостерігалося також у недоношених дітей, що лікувались пробіотиками, у країнах, що розвиваються [17].

Цікавий висновок було зроблено авторами МА [16, 18, 19] з приводу використання пробіотиків у недоношених дітей, аргументуючи, що жодне інше втручання не виявило ефекту, при низькій вартості пробіотиків (1 долар США на день) [20]. Було зазначено, що невелике (на 2%) зменшення пізнього сепсису або НЕКу матимуть клінічно важливу відмінність враховуючи той факт, що неонатальні інфекції є причиною чверті мільйона

смертей новонароджених дітей щороку, наприклад, в Індії. Автори відкинули аргумент, що різні пробіотики не можуть бути об'єднані в МА. Вони також відмітили, що деякі великі дослідження, які показали умовно негативний результат, були ближчими до того, щоб бути "безрезультатними", ніж "негативними"[20].

Пробіотичний ефект також спостерігався в індійському дослідженні, у якому брали участь 4500 новонароджених, яким призначали лікування синбіотиками (L. plantarum плюс FOS) або плацебо. Лікування призвело до вражаючого зниження сепсису на 40%, що залишалося значущим для підтвердженого культурою сепсису [21]. Зокрема, дослідження показало суттєве зменшення частоти інфекцій нижніх дихальних шляхів, що вимагало застосування антибіотиків, а також діареї, місцевих інфекцій та омфаліту. Автори пояснювали цей протиінфекційний ефект чудовою здатністю пробіотика колонізувати кишечник немовлят. Однак не було виявлено впливу на показники смертності немовлят [21].

Важливо відзначити, що довгострокове спостереження за розвитком нервової системи не показали позитивних і негативних ефектів пробіотиків у недоношених новонароджених в недавньому мета-аналізі, що базується на результатах 5 досліджень за участю 1637 немовлят [22].

У 2021 році було опубліковано клінічний звіт про застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей у США (Керівництво для лікаря з надання дитячої допомоги, Комітет AAP з питань плоду та новонароджених), в якому зазначено, що незважаючи на суттєві відмінності у комбінаціях пробіотичних препаратів, які використовується у дослідженнях, та відсутність фармацевтичного класу пробіотичних продуктів, зокрема, у США, кількість недоношених дітей, яким призначаються пробіотики, стабільно збільшується [23]. За останніми джерелами бази даних у США, приблизно 10% новонароджених із надзвичайно низьким гестаційним віком отримують певний тип пробіотиків під час їх перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, з різними варіаціями на практиці [24].

Незважаючи на те, що багато хто твердо аргументує на сьогодні доцільність використання пробіотиків у передчасно народжених дітей [20, 25-27], інші групи, включаючи Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) та Американської академії педіатрії (AAP) є більш обережними, відзначаючи певні обмеження у багатьох дослідженнях, методологічні відмінності в дизайні досліджень та рекомендації, а також висновок, що ефективність пробіотиків може коливатися в широких межах [27-30].

Нещодавно це було підкреслено у багатоцентровому, рандомізованому контрольованому дослідженні у Великобританії, яке не показало впливу певного штаму Bifidobacterium breve (BBG-001) на смертність або НЕК у великої групи недоношених дітей: НЕК (RR, 0,93; 95% [CI], 0,68–1,27), сепсис (RR, 0,97; 95% ДІ, 0,73–1,29) або смерть (RR, 0,93; 95% ДІ, 0,67–1,30) перед випискою з лікарні [15]. Важливість специфічності штаму додатково ілюструється тим, що всередині виду Escherichia coli певні штами можуть викликати гемолітично-уремічний синдром (штам O157: H7), тоді як інші вважаються пробіотиками добавки (штам Ніссле 1917).

Крім того, в огляді Кокрана 2014 року, який включав 19 рандомізованих або квазірандомізованих досліджень щодо використання пробіотиків у вигляді прикорму у 5338 передчасно народжених дітей, не було доказів значного зменшення кількості випадків внутрішньолікарняного сепсису (RR, 0,91; 95% ДІ, 0,80–1,03) [31].

З іншого боку, декілька пробіотичних родів або видів мають спільні основні характеристики, які є вигідними, що підтверджує доцільність об'єднання даних штамів разом [32]. Поки що неоднорідність організмів та дозування із застосуванням вивчених схем не дають можливості створення відповідних рекомендацій щодо лікування.

Зрозуміло, що не всі пробіотики подібні, є певні відмінності результатів при призначенні одного або декількох пробіотків тощо. Доведено, що при використанні багатокомпонентних пробіотиків відмічається суттєве зменшення частоти НЕК (RR, 0,36; 95%ДІ, 0,24–0,53) та смертності (RR, 0,58; 95% ДІ, 0,43–0,79), тоді як застосування одного штаму пробіотику (зазвичай Lactobacillus) мало лише локальний ефект у Росії у вигляді зменшення НЕК і було відмічено відсутність впливу на показники смертності [33]. У зв’язку із наявними клінічними даними ESPGHAN нещодавно опублікував систематичний огляд ефективності пробіотиків для профілактики НЕК з урахуванням їх специфічності та важливих відмінностей серед різних бактеріальних штамів [34].

Але, як було зазначено вище, проведені дослідження характеризуються певними методологічними відмінностями між протоколами, включаючи різні штами та комбінації терапії, маскування досліджень та наявність апріорного визначення первинного результату. Не зрозуміло, чи доцільно об'єднувати результати досліджень з використанням різних штамів пробіотиків, потрібно бути обережними щодо інтерпретації мета-аналізів відносно пробіотиків, які призначаються для профілактики захворюваності у недоношених дітей [35].

Враховуючи загальну ситуацію з клінічними дослідженнями ефективності та безпечності пробіотиків у неонатальній практиці, Американська академія педіатрії, Канадське педіатричне товариство і ESPGHAN опублікували заяви щодо обережності рутинного використання пробіотиків у недоношених немовлят. Ще у 2010 році Американська академія застерегла, що “комбінації пробіотиків найбільш переконливі для профілактики НЕК недоступні в США ... вивчені не всі пробіотики, тому вони не можуть загалом рекомендуватися" [36].

У 2019 році Канадське педіатричне товариство підтвердило відсутність безпеки та дані про ефективність пробіотиків для немовлят з масою тіла при народженні <1000 г наступним чином: «Пробіотики можуть допомогти запобігти НЕК. Введення живих мікроорганізмів недоношеними новонародженими повинно бути з обережністю.

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

Разом зі сприянням грудному вигодовуванню пробіотики можна розглядати для профілактики НЕК у недоношених новонароджених з масою тіла >1000 г і ризиком НЕК. На даний час немає даних для немовлят із вагою <1000 г" [37].

Незважаючи на все вище викладене, існують «за» і «проти» призначення пробіотиків передчасно народженим дітям. НЕК залишається руйнівною хворобою у недоношених новонароджених з високою смертністю і захворюваністю [38]. З огляду на кількість публікацій на користь використання пробіотиків для профілактики НЕК зовсім не дивно, що використання пробіотиків зростає. Деякі з продуктів, у даний час доступних у світі, включають культури L. rhamnosus GG, B. infantis, S. thermophilus і B. lactis. Кожен з них відноситься до категорії харчових добавок і не має визначення кількості КУО для пробіотичного штаму.

Умови рутинного призначення пробіотиків недоношеним дітям (за виключенням дітей з ЕММТ):

• відсутність ознак порушення толерантності до ентерального харчування, метеоризму, мальабсорбції, синдрому зригувань і блювоти;

• припинення призначення при сепсисі, НЕК;

• використання пробіотиків, які містять мікроорганізми, схвалені у дослідженнях новонароджених (Lactobacillus, Bifidobacterium чи їх комбінація);

• дотримання умов зберігання препарату; призначення не довше перших 7 днів життя (за окремими показаннями до 35 тижнів скоригованого віку);

• використання початкової дози 1,5-3,0×109 КУО/день у вигляді разової дози (переважно з додавання у молоко);

• надання повної інформації батькам про переваги та можливі побічні ефекти.

Міжнародні рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей та умови їх використання, визначені ВООЗ. Саме цим рекомендаціям повністю відповідає Bifidobacterium animalis subsp. lactis (ВВ-12), який є природним мешканцем кишечника дитини з першого дня життя, фізіологічно знаходиться в молоці матері, а також має важливі властивості для розвитку і підтримки балансу кишкової мікрофлори дитини [39-41]. Потенційними механізмами, за допомогою яких забезпечується захисний та терапевтичний ефект Bifidobacterium animalis subsp. Lactis є інгібування росту патогенних бактерій шляхом зниження рівня pH у кишковому тракті, продукція метаболітів, токсичних для патогенних бактерій (зоеркма $H2O_2$), антибактеріальних речовин, конкуренції з патогенними бактеріями за поживні речовини, блокування адгезивних рецепторів та, таким чином, інгібування колонізації інших потенційно патогенних мікроорганізмів та стимуляція імунної системи. Bifidobacterium animalis subsp. lactis;(ВВ-12) використовується протягом багатьох років без повідомлень про побічні ефекти.

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

• для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечнику;

• як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних:

- вірусними та бактеріальними інфекціями ШКТ (наприклад ротавірусними інфекціями),

- лікуванням з використанням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

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

Нещодавно Робоча група з пробіотиків та пребіотиків ESPGHAN опублікувала документ використання підходу мережевого мета-аналізу для виявлення штамів з найбільшим потенціалом ефективності для попередження основних захворювань у недоношених дітей [6]. Після цього Комітет ESPGHAN з питань харчування та Робоча група ESPGHAN по пробіотикам та пребіотикам мали за мету розробити документ, який може слугувати орієнтиром для можливого використання пробіотиків у недоношених дітей, на позиціях якого ми зупинимося у другій частині статті.

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

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

**Згідно з листком-вкладишем Лінекс® Дитячі краплі, дієтична добавка.*

*** Лінекс бебі® згідно з інструкцією для медичного застосування РП UA/14576/01/01*

*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).*

*Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.*

*4-75-ЛИН-ОТС-0621*

**Література:**

1. Reid G, Gadir AA, Dhir R: Probiotics: Reiterating What They Are and What They Are Not. Front Microbiol [Internet]. 2019[cited 2021 May 14];10:424. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00424/full 10.3389/fmicb.2019.00424

2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. 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

3. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: 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

4. McFarland LV. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. Clin Infect Dis. 2015;60(2):S85-90. doi: 10.1093/cid/civ054

5. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(4):531-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320

6. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(1):103-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897

7. Brüssow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. F1000Res [Internet]. 2019[cited 2021 Mar 28];8:F1000 Faculty Rev-1157. Available from: https://f1000research.com/articles/8-1157/v1 doi: 10.12688/f1000research.19043.1

8. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 2005;115(1):1-4. doi: 10.1542/peds.2004-1463

9. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. PeerJ [Internet]. 2016[cited 2021 May 14];4:e2429. Available from: https://peerj.com/articles/2429/ doi: 10.7717/peerj.2429

10. Hagen PC, Skelley JW. Efficacy of Bifidobacterium Species in Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very-Low Birth Weight Infants. A Systematic Review. J Pediatr Pharmacol Ther. 2019;24(1):10-5. doi: 10.5863/1551-6776-24.1.10

11. Zhu XL, Tang XG, Qu F, Zheng Y, Zhang WH, Diao YQ. Bifidobacterium may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2019;61:17-25. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.11.026

12. Rees CM, Hall NJ, Fleming P, Eaton S. Probiotics for the prevention of surgical necrotising enterocolitis: systematic review and meta-analysis. BMJ Paediatr Open [Internet]. 2017[cited 2021 May 19];1(1):e000066. Available from: https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/1/1/e000066 doi: 10.1136/bmjpo-2017-000066

13. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. Adv Nutr. 2017;8(5):749-63. doi: 10.3945/an.116.014605

14. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. Pediatrics. 2013;132(6):1055-62. doi: 10.1542/peds.2013-1339

15. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10019):649-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01027-2

16. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. Pediatrics[Internet]. 2016[cited 2021 May 29];137(3):e20153684. Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/137/3/e20153684.long doi: 10.1542/peds.2015-3684

17. Deshpande G, Jape G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics in preterm neonates in low-income and medium-income countries: a systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open [Internet]. 2017[cited 2021 May 18];7(12):e017638. Available from: https://bmjopen.bmj.com/content/7/12/e017638.long doi: 10.1136/bmjopen-2017-017638

18. Athalye-Jape G, Rao S, Simmer K, Patole S. Bifidobacterium breve M-16V as a Probiotic for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018;42(4):677-88. doi: 10.1177/0148607117722749

19. Kiekens S, Vandenheuvel D, Broeckx G, Claes I, Allonsius C, De Boeck I, et al. Impact of spray-drying on the pili of Lactobacillus rhamnosus GG. Microb Biotechnol. 2019;12(5):849-55. doi: 10.1111/1751-7915.13426

20. Athalye-Jape G, Patole S. Probiotics for preterm infants - time to end all controversies. Microb Biotechnol. 2019;12(2):249-53. doi: 10.1111/1751-7915.13357

21. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, Satpathy R, Pradhan L, Chandel DS, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. Nature. 2017;548(7668):407-12. doi: 10.1038/nature23480

22. Upadhyay RP, Taneja S, Chowdhury R, Strand TA, Bhandari N. Effect of prebiotic and probiotic

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

supplementation on neurodevelopment in preterm very low birth weight infants: findings from a meta-analysis. Pediatr Res. 2020;87(5):811-22. doi: 10.1038/s41390-018-0211-9

23. Poindexter B. Use of Probiotics in Preterm Infants. Pediatrics [Internet]. 2021[cited 2021 Jun 15];147(6):e2021051485. doi: 10.1542/peds.2021-051485 Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/147/6/e2021051485.long

24. Viswanathan S, Lau C, Akbari H, Hoyen C, Walsh MC. Survey and evidence based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. J Perinatol. 2016;36(12):1106-11. doi: 10.1038/jp.2016.144

25. Ofek Shlomai N, Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for preterm neonates: what will it take to change clinical practice? Neonatology. 2014;105(1):64-70. doi: 10.1159/000354891

26. Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A, Brok J. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. Pediatrics. 2010;125(5):1068-70. doi: 10.1542/peds.2009-2151

27. Pell LG, Loutet MG, Roth DE, Sherman PM. Arguments against routine administration of probiotics for NEC prevention. Curr Opin Pediatr. 2019;31(2):195-201. doi: 10.1097/MOP.0000000000000730

28. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, 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(1):85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0

29. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. Clin Nutr. 2012;31(1):6-15. doi: 10.1016/j.clnu.2011.09.004

30. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. Pediatrics. 2010;126(6):1217-31. doi: 10.1542/peds.2010-2548

31. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014[cited 2021 May 30];(4):CD005496. Availabl from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub4/full doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4

32. Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, Klaenhammer TR. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. Curr Opin Biotechnol. 2018;49:207-16. doi: 10.1016/j.copbio.2017.09.007

33. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, Lin CY, Peng CC. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2017[cited 2021 May 29];12(2):e0171579. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171579 doi: 10.1371/journal.pone.0171579

34. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(1):103-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897

35. Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A, Brok J. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. Pediatrics. 2010;125(5):1068-70. doi: 10.1542/peds.2009-2151

36. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. Pediatrics. 2010;126(6):1217-31. doi: 10.1542/peds.2010-2548

37. Marchand V. Using probiotics in the paediatric population. Paediatr Child Health. 2012;17(10):575-6. doi: 10.1093/pch/17.10.575

38. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(5):664-80. doi: 10.1097/MPG.0000000000002655

39. Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev. 2009;85(10):S71-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.021

40. Michail S, Sherman MC, editors. Nutrition and Health, Probiotics in Pediatric Medicine. Humana Press NJ USA; 2009. 352p. Rautava S, Walker WA. Probiotics 101. p.41-52.

41. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12(®). Microorganisms. 2014;2(2):92-110. doi: 10.3390/microorganisms2020092

## ЕСТЬ ЛИ БУДУЩЕЕ У ПРОБИОТИКОВ В НЕОНАТОЛОГИИ? (АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ, ЧАСТЬ 1)

*Т.К. Знаменская, О.В. Воробьева*

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

**Резюме.** Из года в год назначения пробиотиков является спорным вопросом как в медицине взрослых, так и в педиатрической практике. Некоторые ученые приходят к положительным выводам относительно эффективности пробиотиков, тогда как крупные индивидуальные испытания, которые являются частью мета-анализов, делают негативные выводы, указывая на то, что конкретный пробиотический штамм (штаммы) не влиял на состояние исследуемого. Следует избегать чрезмерных негативных или положительных заключений РКИо пробиотиках. Для неонатологов особенно остро становится вопрос использования пробиотиков у новорожденных. Целью статьи является анализ последних данных о возможности применения пробиотиков у новорожденных.

В 2021 году опубликован клинический отчет о применении пробиотиков у преждевременно рожденных детей в США (Комитет ААР по вопросам плода и новорожденных), в котором указано, что несмотря на значительные различия в комбинациях пробиотических препаратов и отсутствие фармацевтического класса пробиотических продуктов, в частности, в США, количество недоношенных детей, которым назначаются пробиотики стабильно увеличивается. По последним источниками базы данных в США, примерно 10% новорожденных с чрезвычайно низким гестационным возрастом получают определенный тип пробиотиков во время их пребывания в отделениях интенсивной терапии новорожденных с различными вариациями на практике среди подразделений. Несмотря на то, что многие твердо аргументируют свое привычное использование пробиотиков у преждевременно рожденных детей, другие группы, включая ESPGHAN и APP были более осторожными, отмечая некоторые основные ограничения многих исследований, методологические различия в дизайне исследований и рекомендациях, а также вывод о том, что эффективность пробиотиков может колебаться в широких пределах.

Недавно Рабочая группа по пробиотикам и пребиотикам ESPGHAN опубликовала документ по использованию подхода сетевого мета-анализа выявления штаммов с наибольшим потенциалом эффективности для предупреждения основных заболеваний у недоношенных детей. Вслед за этим Комитет ESPGHAN по вопросам питания и Рабочая группа ESPGHAN по пробиотикам и пребиотикам имели целью разработать документ, который может служить ориентиром для возможного использования пробиотиков у недоношенных детей, на позициях которого мы остановимся во второй части статьи.

**Ключевые слова:** новорожденные; пробиотики; профилактика; клинические рекомендации.

## DO PROBIOTICS HAVE ANY FUTURE IN NEONATOLOGY? (ANALYSIS OF THE LATEST DATA. PART I)

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

**State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)**

**Summary.** From year to year prescription of probiotics remains a controversial issue both in medicine for adults and pediatrics. Some doctors make a positive conclusion about the effectiveness of probiotics, while large individual tests being a part of meta-analyses show negative results pointing that a certain probiotic strain has no influence on a patient. It's better to avoid excessively negative or positive conclusions CRT about probiotics. The issue of using probiotics in newborns is especially acute among neonatologists. The aim of this article is the analysis of the latest data on the possibility of using probiotics in newborns.

In 2021 the clinical report about the use of probiotics in premature newborns in the USA was published (AAP committee on fetus and newborns issue). It pointed out that the number of premature newborns who get prescriptions for probiotics, namely in the USA, is steadily increasing despite significant differences in combinations of probiotic drugs and absence of pharmaceutical class of probiotic products. According to the latest source of database in the USA, around 10% of newborns with extremely low gestational age get a certain type of probiotics while being in the intensive care unit for newborns with different variations among the units. Despite the fact that lots of doctors argue their usual use of probiotics in premature newborns, other groups, including ESPGHAN and APP are more cautious admitting the main restrictions of many researches, methodological differences in the design of a research and guidelines along with the conclusion that the effectiveness of probiotics may vary widely.

Recently the ESPGHAN working group on probiotics and prebiotics has published the document on using an approach of network meta-analysis of finding strains with the largest potential of effectiveness to prevent major diseases in premature newborns. Following this the ESPGHAN committee on feeding issue and the ESPGHAN working group on probiotics and prebiotics have an aim to develop a document which can serve as a guidance for possible use of probiotics in premature newborns the positions of which we will consider in the second part of the article.

**Keywords:** newborns; probiotics; prophylaxis; clinical guidelines

**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", Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0001-5402-1622
**Scopus Author ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010

**Контактная информация:**
**Знаменская Татьяна Константиновна** - д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0001-5402-1622
**Scopus Author ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010

**Contact Information:**
**Znamenska Tetiana** - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
**E-mail:** tkznamenska@gmail.com
**ORCID:** http://orcid.org/0000-0001-5402-1622
**Scopus Author ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010

© Т.К.Знаменська, О.В. Воробйова, 2021

© T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova, 2021

Надійшло до редакції 04.04.2021 р.
Підписано до друку 15.06.2021 р.

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА Т. XI, № 2(40), 2021
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE VOL. XI, № 2(40), 2021
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

**УДК: 616.33-003.747.2-053.2**
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.9**

# ТРИХОБЕЗОАРИ У ДІТЕЙ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

***В.І. Похилько, Є.М. Гриценко, Н.М. Адамчук, Ю.І. Чернявська, О.Ю. Бодулєв***

Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)

***Резюме.*** *Формування трихобезоарів є рідкісним клінічним станом, який є проявом насамперед психічних захворювань. Дані літератури свідчать, що у дітей найчастіше зустрічаються саме трихобезоари. Наявність безоару може призводити до серйозних ускладнень, таких як ерозія слизової шлунка, виразки і навіть перфорація шлунка або тонкої кишки. Варіанти лікування трихобезоарів шлунка варіюються від ендоскопічного видалення, розчинення та механічного роздроблення гідроструменем невеликих безоарів до хірургічного видалення гігантських безоарів. Наведені клінічні випадки доводять небезпеку, спричинену трихобезоаром. Описані випадки формування трихобезоару з клінікою кишкової непрохідності у дівчинки підліткового віку, та трихобезоару сліпого кінця стравоходу і клінікою дихальної недостатності у дитини раннього віку з вродженою вадою розвитку стравоходу. Отже, дана патологія може зустрічатись у будь-якому віці, мати нетипову клінічну картину і, у випадку несвоєчасного звернення, призвести до трагічних наслідків. Крім того, необхідно застосовувати мультидисциплінарний підхід з обов'язковим наданням психологічної (або навіть психіатричної) допомоги дітям, проводити навчання батьків по догляду за дітьми, схильними до трихотіломанії та трихофагії.*

***Ключові слова:*** *трихобезоар; діти; атрезія стравоходу.*

## Вступ

Рідкісною формою патології шлунково-кишкового тракту є безоари – інородні тіла, що формуються у просвіті шлунку або, значно рідше, у просвіті тонкої кишки. Випадки шлункових трихобезоарів були зареєстровані в літературі вперше Vaughan et al. у 1968 р. [1]. В залежності від походження безоарів розрізняють:

- трихобезоари – безоари, що складаються з волосся та шерсті;
- фітобезоари – безоари, що складаються з рослинної клітковини, найчастіше з хурми;
- піксобезоари – складаються зі смолистих речовин;
- себобезоари – складаються з жиру.

Формування трихобезоарів є рідкісним клінічним станом, який є проявом насамперед психічних захворювань. Дані літератури свідчать, що у дітей найчастіше зустрічаються саме трихобезоари [2]. Вони утворюються внаслідок проковтування власного волосся дітьми, що страждають на трихотіломанію (бажання вищипати собі волосся) та трихофагію (бажання заковтати волосся). Дуже часто причиною розвитку трихотіломанії та трихофагії є розлади у стосунках між батьками та дітьми. За статистикою найчастіше на трихотіломанію страждають дівчата підліткового віку [3]. Після проковтування волосся відкладається у складках слизової оболонки шлунку і поступово заплітається, утворюючи щільний конгломерат. Іноді спостерігається поєднання трихобезоару шлунку з трихобезоаром тонкої кишки – синдром Рапунцель. Трихобезоар при синдромі Рапунцель являє собою клубок волосся у вигляді «довгої коси» і є рідкісним та незвичайним варіантом, при якому з'їдене волосся, проходячи через шлунок та дванадцятипалу кишку, накопичується в тонкій кишці [4]. Швидкість формування безоару коливається від кількох діб до 15 років [5]. Наявність безоару може призводити до серйозних ускладнень, таких як ерозія слизової шлунка, виразки і навіть перфорація шлунка або тонкої кишки. У клінічній картині спочатку переважають диспепсичні явища, у тяжких випадках – розвивається клініка кишкової непрохідності [6]. Під час огляду дитини з трихобезоаром при пальпації передньої черевної стінки в ділянці проекції шлунку можна пропальпувати болюче пухлиноподібне утворення. Діагностику проводять за допомогою рентгенологічного дослідження або комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, при яких зазвичай виявляють щільний конгломерат, що повністю заповнює шлунок [7].

Варіанти лікування трихобезоарів шлунка варіюються від ендоскопічного видалення, розчинення та механічного роздроблення гідроструменем невеликих безоарів до хірургічного видалення гігантських безоарів. Як правило, достатньо гастротомії з видаленням безоара, але іноді можуть знадобитися множинні ентеротомії, якщо безоар прилягає до стінки кишки [8].

Крім того, є літературні дані щодо видалення гігантського трихобезоару шляхом ендоскопічної фрагментації з попереднім розчиненням безоару за допомогою Кока-Коли. Ще у 2013 році Ladas et al. опублікував огляд випадків для дорослих із застосуванням Кока-Коли та повідомив про повне розчинення фітобезоару у 50% випадків та часткове розчинення та супутнє ендоскопічне видалення у додаткових 41,3% випадків. Проте через різні фактори ризику та етіологію безоарів цей метод не може бути рекомендований для дитячого населення [9].

Та навіть після успішного усунення трихобезоару існує ризик повторних випадків. Є достатньо

літературних даних, коли у однієї і тієї ж дитини мали місце рецидиви трихобезоарів через відсутність психологічної та психіатричної допомоги. За статистикою 20% пацієнтів страждають на повторні трихобезоари. Тому важливий мультидисциплінарний підхід до лікування таких дітей, з обов'язковим залученням психологів, враховуванням психоемоційного оточення дитини та навчанням батьків щодо профілактики трихотіломанії [10].

Наведені нижче клінічні випадки з нашої практики свідчать, що проблема трихобезоарів має місце у будь-якому віці дитини.

**Клінічний випадок №1.** Дівчинка М., 12 років, поступила до хірургічного відділення Дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави зі скаргами на болі в животі, багаторазове блювання, затримку випорожнень, слабкість. Перераховані скарги з'явилися близько 5 днів тому. Зі слів батьків з трирічного віку у дитини відмічався патологічний потяг до вживання у їжу гумової мочалки та власного волосся. На час огляду стан дитини середньої тяжкости. Живіт асиметричний за рахунок випинання в епігастральній ділянці, приймає участь в акті дихання, при пальпації м'який, в епігастральній ділянці чітко пальпується пухлино подібне утворення розмірами 25×15 см, щільне, малорухоме, з чіткими нерівними краями. При УЗД в епігастральній ділянці визначається утворення 25×15 см, з високоехогенними контурами без можливості визначення внутрішньої структури. На оглядовій рентгенограмі органів черевної порожнини горизонтальних рівнів рідини не виявлено, пневматизація кишечника звичайна. При ФГС виявлено, що шлунок обтурований щільним клубком, який складається з волосся. З діагнозом «трихобезоар шлунку» дівчинці призначено оперативне лікування. Під ендотрахеальним наркозом, після обробки операційного поля, виконано серединну лапаротомію. В рану прилежить шлунок. При ревізії на межі голодної та здухвинної кишок виявлено пухлиноподібне утворення конічної форми, 10×5 см, яке обтурує кишку та викликає кишкову непрохідність. Виконано ентеротомію, через розтин видалено трихобезоар. Рана тонкої кишки ушита. Шлунок різко збільшений в розмірах, обтурований стороннім тілом. Виконана гастротомія по вісі шлунка до 15 см довжиною, трихобезоар видалений, рана шлунка ушита (рис. 1). Післяопераційний період протікав без ускладнень, на 13 добу після операції дівчинка виписана в задовільному стані.

**Клінічний випадок №2.** Дитина К., віком 2 роки і 9 місяців, була доставлена на приймальне відділення Дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави з зі скаргами на задишку, млявість, тотальний ціаноз.

З анамнезу життя: дитина народилась з вродженою вадою розвитку – атрезію стравоходу з трахеостравохідною норицею та синдромом Дауна. На другу добу після народження дитину прооперовано з приводу корекції вади. Проте через значний діастаз між кінцями стравоходу пластику виконати було технічно неможливо. Тому була проведена гастростомія для можливості годування, а кінці стравоходу ушиті. Дитина у післяопераційному періоді виходжувалась у ВАІТ, у відділенні патології новонароджених і у місячному віці виписана додому в задовільному стані під нагляд сімейного лікаря.

**Рис. 1. Трихобезоар шлунку, видалений шляхом гастрономії**

При поступленні загальний стан дитини розцінювався як тяжкий за рахунок вираженої дихальної недостатності. Мали місце тахіпное до 50/хв., десатурація до 82%, участь допоміжної мускулатури під час акту дихання. Аускультативно – над легенями вислуховувалось жорстке дихання, провідні хрипи. Під час огляду дитини відчувався виражений гнилісний запах з роту. Ентеральне харчування дитина отримує через гастростому. Дитину відразу було госпіталізовано до ВАІТ, заінтубовано та розпочато респіраторну підтримку у режимі нормовентиляції, при цьому кисневої залежності у дитини не відмічалось. Сатурація після початку респіраторної підтримки відразу вирівнялась до 94-96% при FiO2 0,3. У ході обстеження дитині проведено рентгенологічне дослідження органів грудної клітини. На рентгенограмі ОГК виявлено ознаки аспіраційної пневмонії та розширений сліпий кінець оральної частини стравоходу, що містив численну кількість сторонніх тіл і (ймовірно) тиснув на трахею, формуючи механічну асфіксію (рис. 2).

**Рис. 2. Рентгенограма органів грудної клітини (червоним виділено розширений сліпий кінець оральної частини стравоходу з множинними сторонніми тілами)**

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

До дитини викликано хірурга-ендоскопіста та за допомогою гастроскопу видалено велику кількість волосся та шерсті з сліпого кінця стравоходу. Крім того, видалено металеві артефакти неясного походження, що були вкриті іржею та частково вросли у слизову оболонку стравоходу (рис. 3).

**Рис. 3. Трихобезоар з металевими артефактами, що був видалений ендоскопічно із розширеного сліпого кінця стравоходу**

Після видалення трихобезоару проведна контрольна рентгенографія органів грудної клітини, на якій зберігались ознаки аспіраційної пневмонії та визначався порожній розширений сліпий кінець стравоходу (рис. 4). Клінічно стан дитини значно покращився за рахунок зменшення проявів дихальної недостатності – дитина на другу добу після ендоскопії була екстубована та переведена на неінвазивну респіраторну підтримку. Надалі, після лікування аспіраційної пневмонії, дитина виписана додому.

Після видалення трихобезоару проведена бесіда з матір'ю дитини, в ході якої мати зізналась, що дитина має звичку збирати волосся і шерсть домашніх тварин з підлоги та тягнути до рота. Рік тому мати зверталась до лікарів м. Києва зі скаргами на постійний кашель у дитини та гнилісний запах з роту. Тоді було вперше діагностовано трихобезоар сліпого кінця стравоходу, проте без дихальної недостатності. Трихобезоар було видалено ендоскопічно і дитину виписано додому з рекомендаціями для батьків щодо догляду за дитиною. На жаль, недотримання рекомендацій призвело до повторного випадку, що ускладнився дихальною недостатністю і міг призвести до трагічних наслідків

**Рис. 4. Рентгенограма органів грудної клітини. Червоним виділено спорожнений сліпий кінець стравоходу**

у разі несвоєчасного звернення.

В якості висновку можна сказати про те, що наведені клінічні випадки доводять небезпеку, спричинену трихобезоаром. Дана патологія може зустрічатись у будь-якому віці, мати нетипову клінічну картину і, у випадку несвоєчасного звернення, призвести до трагічних наслідків. Крім того, необхідно застосовувати мультидисциплінарний підхід з обов'язковим наданням психологічної (або навіть психіатричної) допомоги дітям, проводити навчання батьків по догляду за дітьми, схильними до трихотіломанії та трихофагії.

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

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

**Література**

1. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. World J Gastrointest Endosc. 2015;7(4):336-45. doi: 10.4253/wjge.v7.i4.336

2. Zímová J, Zímová P. Trichotillomania: Bizzare Patern of Hair Loss at 11-Year-old Girl. Acta Dermatovenerol Croat. 2016;24(2):150-3. PMID: 27477178.

3. Гриценко ЄМ, Гриценко МІ, Нор ЮМ, Шаткун АВ. Ускладнення сторонніх тіл шлунково-кишкового тракту у дітей (клінічні спостереження). Art of Medicine. 2018;4(8):210-3.

4. Bargas Ochoa M, Xacur Hernández M, Espadas Torres M, Quintana Gamboa A, Tappan Lavadores I, Méndez Domínguez N. Rapunzel syndrome with double simultaneous trichobezoar in a teenager: Clinical Case Report. Rev Chil Pediatr. 2018;89(1):98-102. English, Spanish. doi: 10.4067/S0370-41062018000100098

5. Sharma NL, Sharma RC, Mahajan VK, Sharma RC, Chauhan D, Sharma AK. Trichotillomania and trichophagia leading to trichobezoar. J Dermatol. 2000;27(1):24-6. doi: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02112.x

6. Castrillón Peña EL, Espinosa Moreno MF, Barrios Torres JC, Forero Niño EE. Gastroduodenal Trichobezoar in school age: Case report. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2019[cited 2021 May 18];117(3):e284-7. Available from: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n3a25.pdf doi: 10.5546/aap.2019.e284

7. Gorter RR, Kneepkens CM, Mattens EC, Aronson DC, Heij HA. Management of trichobezoar: Case report and literature review. Pediatr Surg Int. 2010;26(5):457-63. doi: 10.1007/s00383-010-2570-0

8. Gupta A, Mittal D, Srinivas M. Gastric Trichobezoars in Children: Surgical Overview. Int J Trichology. 2017;9(2):50-5. doi: 10.4103/ijt.ijt_38_17

9. Azevedo S, Lopes J, Marques A, Mourato P, Freitas L, Lopes AI. Successful endoscopic resolution of a large gastric bezoar in a child. World J Gastrointest Endosc. 2011;3(6):129-32. doi: 10.4253/wjge.v3.i6.129

10. Gülerman F, Güven B, Demir S, Özmen İ. How should trichobezoar be treated in children? Turk J Gastroenterol. 2019;30(7):660-1. doi: 10.5152/tjg.2018.18423

## ТРИХОБЕЗОАРЫ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*В.И Похилько, Е.Н.Гриценко, Н.Н.Адамчук, Ю.И.Чернявская, А.Ю. Бодулев*

**Полтавский государственный медицинский университет (г. Полтава, Украина)**

**Резюме.** Формирование трихобезоаров является редким клиническим состоянием, развивающемся прежде всего в следствии психических заболеваний. Данные литературы свидетельствуют, что у детей чаще всего встречаются именно трихобезоары. Наличие безоара может приводить к серьезным осложнениям, таким как эрозия слизистой желудка, язвенной болезни и даже перфорации желудка или тонкой кишки. Варианты лечения трихобезоаров желудка варьируются от эндоскопического удаления, растворения и механического раздробления гидроструей небольших безоаров, к хирургическому удалению гигантских безоаров. Приведенные клинические случаи доказывают опасность, вызванную трихобезоаром. Описаны случаи формирования трихобезоара с клиникой кишечной непроходимости у девочки подросткового возраста, и трихобезоара слепого конца пищевода и клиникой дыхательной недостаточности у ребенка раннего возраста с врожденным пороком развития пищевода. Соответственно, данная патология может встречаться в любом возрасте, иметь нетипичную клиническую картину и, в случае несвоевременного обращения, привести к трагическим последствиям. Кроме того, необходимо применять мультидисциплинарный подход с обязательным предоставлением психологической (или даже психиатрической) помощи детям, проводить обучение родителей по уходу за детьми, склонными к трихотиломании и трихофагии.

**Ключевые слова:** трихобезоар; дети; атрезия пищевода.

**Контактна інформація:**
**Похилько Валерій Іванович** – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна.
**e-mail:** v.i.pokhylko@gmail.com
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-1848-0490
**Researcher ID: http:**//www.researcherid.com/rid/H-6284-2017
**Scopus (Author) ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=36621271200

© В.І. Похилько, Є.М. Гриценко, Н.М. Адамчук, Ю.І. Чернявська, О.Ю. Бодулєв, 2021

## TRICHOBEZOARS IN CHILDREN ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASES

*V. Pokhylko, E. Grytsenko, N. Adamchuk, Yu. Cherniavska, O. Boduliev*

**Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)**

**Summary.** The formation of trichobezoars is a rare clinical condition that develops primarily as a result of mental illness. Literature data indicate that trichobezoars are most often found in children. The presence of a bezoar can lead to serious complications such as erosion of the stomach lining, peptic ulcer disease, and even perforation of the stomach or small intestine. Treatment options for gastric trichobezoars range from endoscopic removal, dissolution, and mechanical hydrojet crushing of small bezoars to surgical removal of giant bezoars. The presented clinical cases prove the danger caused by trichobezoar. Cases of the formation of a trichobezoar with a clinic of intestinal obstruction in an adolescent girl, and a trichobezoar of the blind end of the esophagus and a clinic of respiratory failure in a small child with a congenital malformation of the esophagus are described. This pathology can occur at any age, have an atypical clinical picture and, in case of untimely treatment, lead to tragic consequences. In addition, it is necessary to use a multidisciplinary approach to the mandatory provision of psychological (or psychiatric) care for children, to teach parents to take care of a child who is prone to trihotilomania and trichophagia.

**Key words:** Trichobezoar; Children; Esophageal Atresia.

**Контактная информация:**
**Похилько Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, проректор по научно-педагогической и воспитательной работе, профессор кафедры педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией Полтавского государственного университета, г. Полтава, Украина.
**e-mail:** v.i.pokhylko@gmail.com
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-1848-0490
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/H-6284-2017
**Scopus (Author) ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=36621271200

**Contact Information:**
**Valeriy Pokhylko** – MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine.
**e-mail:** v.i.pokhylko@gmail.com
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-1848-0490
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/H-6284-2017
**Scopus (Author) ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=36621271200

© V. Pokhylko, E. Grytsenko, N. Adamchuk, Yu. Cherniavska, O. Boduliev, 2021

Надійшло до редакції 27.05.2021 р.
Підписано до друку 17.06.2021 р.

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

**УДК: 617.52:616.716.6]-007.2-008.6-07-053.31**
**DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.10**

# THE CLINICAL CASE OF HEMIFACIAL MICROSOMIA IN THE NEWBORN BOY FROM MOTHER WITH Z-21

***I. V. Lastivka[1], A. G. Babintseva[1], V. V. Antsupova[2], A. I. Peryzhniak[1], I. V. Koshurba[3], L. I. Brisevac[4]***

Bukovinian State Medical University [1]
(Chernivtsi, Ukraine)
Bogomolets National Medical University[2]
(Kyiv, Ukraine)
MNI «Chernivtsi Regional Perinatal Center»[3]
(Chernivtsi, Ukraine)
Shupyk National Healthcare University of Ukraine [4]
(Kyiv, Ukraine)

***Summary***

*Hemifacial Microsomia (HFM) is a term used to identify facial deformities associated with the development of the first and second pairs of branchial arches, characterized by underdevelopment of one half of the face. One type of hemifacial microsomia is oculo-auriculo-vertebral dysplasia or Goldenhar syndrome.*

*The incidence of HFM is 1:3500-1:7000 of live births and occurs in 1 case per 1000 children with congenital deafness. The ratio of boys to girls is 3:2. The etiology and type of inheritance is studied insufficiently. There are three possible pathogenetic models: vascular abnormalities and hemorrhages in the craniofacial region, damage of Meckel's cartilage, and abnormal cell development of the cranial nerve crest. Environmental factors, maternal internal factors, and genetic factors (OTX2, PLCD3, and MYT1 mutations) may also cause the development of hemifacial microsomia.*

*The article demonstrates a clinical case of hemifacial microsomia in a newborn boy from a mother with Z-21 in the form of deformation of the left auricle with atresia of the auditory canal and "false" ears on the right, combined with congenital anomaly of heart (atrial septal defect) and brain (hypoplasia of the corpus callosum).*

*Emphasis is placed on the need of involving a multidisciplinary team of specialists in the management of this patient both in the neonatal period and in the system of subsequent follow-up.*

***Key words:*** *Hemifacial Microsomia; Goldenhar syndrome.*

## Introduction

Hemifacial Microsomia (HFM) is a term used to identify facial deformities associated with impaired development of the first and second pairs of branchial arches, characterized by underdevelopment of one half of the face. Alternative names: otocraniostenosis, craniofacial microsomia, lateral facial dysplasia, syndrome of the first and second pair of branchial arches, Goldenhar syndrome or oculo-auriculo-vertebral dysplasia. Historically, if a patient is diagnosed with epibulbar dermoid among the symptoms, the disease is called Goldenhar syndrome (GS), and if it is not – Hemifacial Microsomia [1-3].

Firstly HFM was described by Cant (1861) and later by Von Arlt (1881), but this went unnoticed. In 1952, the Swiss ophthalmologist Goldenhar described three cases of eye and ear dysplasia with two characteristic abnormalities: epibulbar dermoid and preauricular growths. These abnormalities were accompanied by coloboma in the middle of the eyelid, microphthalmia, aplasia or hypoplasia of the auditory canal, preauricular fistula and macrostomy. Gorlin and Pindborg (1963) reported their observations under the general name "oculo-auriculo-vertebral dysplasia", thus pointing to changes in the spine: hemivertebrale, occipitalisatio atlantis, spina bifida occulta and others. Since then, GS has been defined as dysplasia of the eyes, ears and spine in the clinical atlas of congenital anomalies of the face [1, 2, 4, 5, 6].

The wide range of anomalies associated with HFM complicates systematic and inclusive classification. In 1991, Vento et al., proposed a system in which each letter of the abbreviation O.M.E.N.S. indicates one of the five main manifestations of HFM: O – orbital distortion; M – mandibular hypoplasia; E – ear anomaly; N – nerve involvement; S – soft tissue deficiency. O.M.E.N.S. the system is easily adapted for data storage, retrieval and statistical analysis. The retrospective study of 154 patients with HFM classified according to O.M.E.N.S. confirmed the concept that mandibular deformity is the "cornerstone" of this anomaly [3, 7].

According to statistics, the incidence of HFM is 1:3500-1:7000 live births and occurs in 1 case per 1000 children with congenital deafness. The ratio of boys and girls is 3:2. The probability of giving birth to the next child with this disease is about 2%, the probability of transmitting the disease to children – less than 3 % [2, 5].

The etiology and type of inheritance are insufficiently studied. Currently, 8 genes have been identified in which mutations can cause HFM. The orthodontic homeobox 2 gene (OTX2) is identified more often than the other seven genes. It also determines the genetic code of the transcription factor. The GSC gene, which determines the clinical manifestations of HFM, is mapped on the long arm of chromosome 14, at locus 14q32 [3, 8, 9].

Most cases of HFM are sporadic due to reduced penetrance, somatic mosaicism and epigenetic changes. There are reports of familial inheritance, which thus requires consideration of autosomal dominant (AD), autosomal recessive (AR) or multifactorial inheritance.

The etiology of the disease does not exclude the role of adverse obstetric and gynecological history of the mother: previous abortions, diabetes, overweight, malnutrition, smoking and alcohol use; and the influence of teratogenic factors in early pregnancy,

such as drugs cocaine, thalidomide, retinoic acid, herbicides [2, 6, 9, 10, 11].

Posvillo (1976), using an animal model, suggested that fetal hypoxia, maternal hypertension, anticoagulants can lead to hematoma in the ear or jaw of the fetus. Hematomas can cause impaired tissue differentiation, which, in turn, can lead to dysplasia of the branching arch in the process of early ontogenesis. Gomes et al. (1984) hypothesized the role of radiological intervention in the 4th or 6th week of pregnancy as a causative factor of the syndrome. Now it is believed that when the source of blood supply changes in the area 1 and 2 of the branchial arches of the embryo, hemorrhage occurs. Rupture of a blood vessel in this place leads to mitotic cell division and incorrect formation of the basic anatomical structures of the human body. Callen et al. (2004) believe that HFM and CHARGE syndrome combine a single pathogenetic mechanism, namely the violation of the tab of the nerve roller [1, 9].

Frequent signs of GS include the following [1, 8]:

• ocular symptoms: epibulbar dermoid, microphthalmia, exophthalmia, anophthalmia, strabismus, eye asymmetry/ dysmorphia, lipodermoids, coloboma, atresia/stenosis of the lacrimal duct;

• auricular symptoms: atresia of the external auditory canal, preuricular appendages, ear dysplasia with or without hearing loss, middle and inner ear abnormalities, asymmetry of the ears, microtia;

• craniofacial deformities: anomalies of the 1st and 2nd pharyngeal arches, facial asymmetry, hypoplasia of the facial skeleton, mandible and/or upper jaw, hemifacial macrosomia, malocclusion, cleft teeth, agenesis of cleft palate , macrostomy, defects in the development of enamel and dentin, deposited in the development of the tooth;

• skeletal abnormalities: spinal cleft, limb abnormalities, microcephaly, ileal foot, dolichocephaly, radiation hemimelia, plagiocephaly, thumb abnormalities, vertebral defects;

• abnormalities of internal organs, heart: atrial and ventricular septal defects (the most common), tetrology of Fallot, aortic coarctation, transposition of the great vessels, dextracardia;

• urogenital anomalies: renal ectopia, renal agenesis, fused kidneys, multicystic kidneys, double ureter, hydronephrosis;

• central nervous system: diffuse cerebral hypoplasia, hydrocephalus due to Sylvian duct stenosis, dilated lateral ventricles or asymptomatic hydrocephalus, corpus callosum lipoma, asymmetric lateral ventricles, absence of the septum pellucidum, celestial paralysis, musculoskeletal dysgenesis, vertebral abnormalities, holoprosencephaly, Arnold-Chiari malformation, hypothalamic hamartoma, aplasia/hypoplasia of the temporomandibular joints;

• gastrointestinal tract: rectal atresia, tracheo-esophageal fistula, esophageal atresia;

• respiratory system: abnormal anatomy of the larynx and pharynx, disorders of the lobular anatomy of the lungs.

Unilateral lesions were observed in 85% of HFM abnormality cases, the bilateral lesions were observed in 10-33% of cases; and right side is affected more often. Combined conductive and sensorineural hearing loss occurs in 50% of cases.

Differential diagnosis is performed with mandibulofacial dysostosis Francesketti, CHARGE, VATER, OEIS and Townes Brocks syndromes, Wildervank syndrome, Nager dysostosis, MURCS association (Mueller duct aplasia, renal aplasia and cervicothoracic schomitic somitic dysplasia). The prognosis for this disease is usually favorable. However, psychosocial problems and autistic behavior have been described [8].

## Clinical case

We present our own clinical case of HFM in a newborn boy. The study was approved by the BSMU Research Ethics Committee.

The child was born from the second pregnancy and the second birth at 37 weeks of gestation. This pregnancy took place against the background of the mother's underlying disease Z-21. Childbirth took place by elective caesarean section, without complications from the mother. Mother's heredity is complicated by diabetes and cardiovascular disease in close relatives, and thyroid disease from her father.

The boy's body weight at birth was 2550 g, body length – 49 cm, head circumference – 35 cm, chest circumference – 35 cm. Apgar score at the end of the first minute of life was 8 points, the fifth minute – 8 points; resuscitation measures were not performed.

The condition at birth is regarded as vitally compensated. Somatic and neurological status – without pathological manifestations. But at external inspection of the child the asymmetrical face due to underdevelopment of the left lower third has been noted; underdeveloped auricle on the left; on palpation – displacement of the height of the branch of the lower jaw on the left and the absence of the masticatory muscle on the left (Fig.).

**Fig. Phenotypic signs of HFM in the newborn boy**

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

In accordance with national clinical guidelines and protocols, as well as routes of patients of the medical institution, the child was in a joint stay with the mother under the supervision of medical staff, started enteral feeding with an adapted mixture in physiological volumes. Given the mother's diagnosis of Z-21, the child was prescribed appropriate antiretroviral therapy with a combination of three drugs in enteral administration.

During the second day of life, negative dynamics of the child's condition was noted in the form of manifestations of the syndrome of oppression and vegetative-visceral disorders, as well as a decrease in tolerance to enteral nutrition, in connection with which the child was transferred to the intensive care unit of newborns. The conditions of thermal comfort were provided, non-pharmacological and pharmacological anesthesia was carried out, infusion was established to ensure the physiological needs for fluid and its pathological losses. From the third day of life, the boy showed an increase in jaundice, with the level of total bilirubin, which required phototherapy.

On the fifth day of life, the child was transferred to the ward with the mother in the post-intensive care unit, where he was continued enteral feeding with an adapted mixture through a tube with a gradual expansion of daily to physiological needs, treatment of jaundice, implementation of "early intervention", mother training features of care and feeding of the baby. In total, the boy spent 28 days in the hospital.

The child was consulted by a pediatric dental surgeon, who provided recommendations for further examination: X-ray of the head in a direct view and lateral left projection; child care (teaching a child to suck and feed from a bottle. It was also recommended to consult a pediatric maxillofacial surgeon at the Department of National Medical Bogomolets University, when the child reaches the age of three months.

Examination by a pediatric otolaryngologist included external examination, anterior rhinoscopy, otoscopy, mesopharyngoscopy. It was found that the nasal passages are clear, breathing is free, the turbinates and mucous membranes are pink; the right auditory meatus is normal, clean, the eardrum is gray, the shell has an additional rudiment; left - agenesis of the auricle, absence of the cutaneous part of the ear canal; there is a reaction to auditory stimuli; the mucous membrane of the pharynx is clean, pink; deformation of the lower jaw. It was recommended to carry out a planned surgical correction of the external hearing aid on the left.

The children's ophthalmologist established the absence of pathological signs from the patient's visual analyzer.

Echocardiography examination revealed signs of hemodynamically insignificant open ductus arteriosus, atrial septal defect. Neurosonography revealed hypoplasia of the corpus callosum.

After a consular examination of the child with the participation of narrow specialists, including a geneticist, taking into account the results of clinical and instrumental examination, the child was diagnosed with the main clinical: cerebral depression in a newborn (P91.4) concomitant: congenital malformations that affect the appearance of the face: hemifacial microsomia (Q87.0), contact with a patient or the possibility of infection with human immunodeficiency virus (Z03.71), jaundice in a newborn (P59.8).

A multidisciplinary team of specialists has defined a plan for follow-up of the patient, including continuing the practice of "early intervention", accompanying the child in the family, consulting a pediatric cardiologist, magnetic resonance imaging to confirm or rule out spinal abnormalities, determining the timing of hearing prosthetics, classes with a deaf educator, psychological support of the child's parents, as well as long-term support of the child and family by an infectious disease specialist to monitor the effectiveness of antiretroviral therapy, etc.

## Conclusion

The article demonstrates a clinical case of hemifacial microsomia in a newborn boy from a mother with Z-21 in the form of deformation of the left auricle with atresia of the auditory canal and "false" ears on the right; combined with congenital anomaly of the heart (atrial septal defect) and of the brain (hypoplasia of the corpus callosum). Emphasis is placed on the need to involve a multidisciplinary team of specialists in the management of this patient both in the neonatal period and in the system of subsequent follow-up.

**Conflict of interest:** absent.

**Sources of funding:** self-financing.

**Література**

1. Sinha S, Singh AK, Mehra A, Singh R. Goldenhar Syndrome – A Literature Review. JSM Dent. 2015;3(1):1052.

2. Ribeiro B, Igreja J, Goncalves-Rocha M, Cadilhe A. Goldenhar syndrome: a rare diagnosis with possible prenatal findings. BMJ Case Rep [Internet]. 2016[cited 2021 May 8];2016:bcr2016215258. Available from: https://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-215258.long doi:10.1136/bcr-2016-215258

3. Taiwo AO. Classification and management of hemifacial microsomia: a literature review. Ann Ib Postgrad Med. 2020;18(1):9-15.

4. Карякина ИА. Особенности общеклинических проявлений синдрома Гольденхара. Системная интеграция в здравоохранении. 2010;2:18-31.

5. Киселева ЛГ, Мокеева ЛП, Тишкова ЮС, Павловский НВ, Данина ЕА, Павловская НВ, и др. Клинический случай синдрома Гольденхара у новорожденного. Вятский медицинский вестник. 2015;2:53-5.

6. Кутимова ВГ, Кутимова ЕЮ. Дермоид роговицы. Синдром Goldenhar. Клинический случай. Вестник Томбовского университета. Серия Естественные и технические науки. 2016;21(2):570-2. doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-2-570-572

7. Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB. The O.M.E.N.S. classification of hemifacial microsomia. The Cleff Palate Craniofac J. 1991;28(1):68-76. doi: 10.1597%2F1545-1569_1991_028_0068_tomens_2.3.co_2

8. Gonchar MA, Pomazunovska OP, Logvinova OL, Trigub JV, Kosenko AM. Rare cardio-respiratory findings in goldenhar syndrome (case report). Inter Collegas. 2017;4(4):188-93.

9. Chen Q, Zhao Y, Shen G, Dai J. Etiology and pathogenesis of hemifacial microsomia. J Dent Res. 2018;97(12):1297-305. doi: 10.1177%2F0022034518795609

10. Taksande AM, Panwar AS, Saqqaf SA, Meshram R, Lohakare A. Atypical presentation of Goldenhar syndrome in a child: a case report with review. Ann Vasc Med [Internet]. 2020[cited 2021 Apr 28];3(1):1013. Available from: https://www.remedypublications.com/annals-of-vascular-medicine-abstract.php?aid=5826

11. Слесаренко НА, Еремина МГ, Белоногова ЮВ, Рощепкин ВВ, Еремин АВ. Клинический случай диагностики синдрома Гольденхара у новорожденного мальчика. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;12(3):511-3.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГЕМІФАЦІАЛЬНОЇ МІКРОСОМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОГО ХЛОПЧИКА ВІД МАТЕРІ З Z-21

***І.В. Ластівка[1], А.Г. Бабінцева[1], В.В. Анцупова[2], А.І. Перижняк[1], І.В. Кошурба[3], Л.І. Брішевац[4]***

**Буковинський державний медичний університет [1] (м. Чернівці, Україна)**
**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця [2] (м. Київ, Україна)**
**КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» [3] (м. Чернівці, Україна)**
**Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика [4] (м. Київ, Україна)**

**Резюме.** Геміфаціальна мікросомія (ГФМ) – термін, який використовується для ідентифікації деформацій обличчя, пов'язаних з порушенням розвитку перших і других пар зябрових дуг, що характеризуються недорозвиненням однієї половини обличчя. Одним із типів геміфаціальної мікросомії є окуло-аурікуло-вертебральна дисплазія або синдром Гольденхара.

Захворюваність на ГФМ становить 1:3500-1:7000 живонароджених та зустрічається у 1 випадку на 1000 дітей із вродженою глухотою. Співвідношення хлопчиків та дівчат становить 3:2. Етіологія та тип успадкування вивчені недостатньо. Існує три можливі патогенетичні моделі: судинні аномалії та крововиливи в черепно-лицьовій області, пошкодження хряща Меккеля та аномальний розвиток клітин черепно-мозкового нервового гребеня. Фактори зовнішнього середовища, внутрішні материнські фактори матері та генетичні фактори (мутації OTX2, PLCD3 та MYT1) можуть також зумовити розвиток геміфаціальної мікросомії.

У статті продемонстровано клінічний випадок геміфаціальної мікросомії у новонародженого хлопчика від матері з Z-21 у вигляді деформації лівої вушної раковини з атрезією слухового ходу та «хибними» вушками справа, що поєднано з уродженою аномалією серця (дефект міжпередсердної перетинки) та головного мозку (гіпоплазія мозолистого тіла).

Акцентована увага на необхідності залучення мультидисциплінарної команди спеціалістів у веденні даного пацієнта як у неонатальному періоді, так і у системі подальшого катамнестичного спостереження.

**Ключові слова:** геміфаціальна мікросомія; синдром Гольденхара.

**Контактна інформація:**
**Бабінцева Анастасія Генадіївна** – доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua
**ORCID:** http://orcid.org/0000-0002-3859-6431
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017
**Scopus (Author) ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57201633922

© I. V. Lastivka, A. G. Babintseva, V. V. Antsupova, A. I. Peryzhniak, I. V. Koshurba, L. I. Brisevac, 2021

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕМИФАЦИАЛЬНЫЙ МИКРОСОМИИ У НОВОРОЖДЁННОГО МАЛЬЧИКА ОТ МАТЕРИ С Z-21

***И.В. Ластивка[1], А.Г. Бабинцева[1], В.В. Анцупова[2], А.И. Перижняк[1], И.В. Кошурба[3], Л.И. Бришевац[4]***

**Буковинский государственный медицинский университет [1] (г. Черновцы, Украина)**
**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца [2] (г. Киев, Украина)**
**КНП «Черновицкий областной перинатальный центр» [3] (г. Черновцы, Украина)**
**Национальный университет охраны здоровья Украины имени П. Л. Шупика [4] (г. Киев, Украина)**

**Summary.** Гемифациальная микросомия (ГФМ) – термин, который используется для идентификации деформаций лица, связанных с нарушением развития первых и вторых пар жаберных дуг, характеризующихся недоразвитием одной половины лица. Одним из типов гемифациальной микросомии является окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия или синдром Гольденхара. Заболеваемость ГФМ составляет 1:3500 - 1:7000 живорожденных и встречается в 1 случае на 1000 детей с врожденной глухотой. Соотношение мальчиков и девочек составляет 3:2. Этиология и тип наследования изучены недостаточно. Существует три возможных патогенетические модели: сосудистые аномалии и кровоизлияния в черепно-лицевой области, повреждение хряща Меккеля и аномальное развитие клеток черепно-мозгового нервного гребня. Факторы внешней среды, внутренние материнские факторы и генетические факторы (мутации OTX2, PLCD3 и MYT1) могут также вызвать развитие гемифациальный микросомии. В статье продемонстрирован клинический случай гемифациальный микросомии у новорожденного мальчика от матери с Z-21 в виде деформации левой ушной раковины с атрезией слухового прохода и «ложными» ушками, что сопряжено с врожденной аномалией сердца (дефект межпредсердной перегородки) и головного мозга (гипоплазия мозолистого тела). Акцентировано внимание на необходимости привлечения мультидисциплинарной команды специалистов в ведении данного пациента как в неонатальном периоде, так и в системе дальнейшего катамнестического наблюдения.

**Ключевые слова:** гемифациальная микросомия; синдром Гольденхара.

**Контактная информация:**
**Бабинцева Анастасия Геннадиевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua
**ORCID:** http://orcid.org/0000-0002-3859-6431
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017
**Scopus (Author) ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57201633922

© І.В. Ластівка, А.Г. Бабінцева, В.В. Анцупова, А.І. Перижняк, І.В. Кошурба, Л.І. Брішевац, 2021

**Contact Information:**
**Anastasiya Babintseva** – Doctor of Medicine, PhD, MD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
**ORCID ID:** http://orcid.org/0000-0002-3859-6431
**Researcher ID:** http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017
**Scopus (Author) ID:** https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57201633922

Надійшло до редакції 12.04.2021 р.
Підписано до друку 10.06.2021 р.

**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.slovnyk.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 абревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

http://www.slovnyk.ua/services/translit.php.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: http://www.translit.ru.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

http://www.easybib.com/

http://www.bibme.org/

http://themecraft.net/www/sourceaid.com

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змі-

нює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

**Положення про авторські права**

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;
- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. Http://www.icmje.org/)

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

**Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті:** http://neonatology.bsmu.edu.ua/

**Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:**
http://neonatology.bsmu.edu.ua/
**E-mail:** neonatology@bsmu.edu.ua

**Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:**
+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

**Листування з питань видавничої діяльності:**
**Контактна адреса:**
Проф. Годованець Ю.Д.
Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»
Буковинський державний медичний університет
Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна
**E-mail:** neonatology@bsmu.edu.ua
**Контактний телефон:** +38 (050) 6189959

**Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»:** 89773.

## ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

*Сфера застосування – медицина та фізичні науки*

### Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

**Парафраз.** Не береться в лапки.

**Цитата всередині рядка.** Береться в лапки.

**Блокова цитата** (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).
Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

**1) порядковий номер у круглих дужках: (1);**
**2) порядковий номер у квадратних дужках: [1];**
**3) порядковий надрядковий цифровий індекс: [1].**

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

***Наприклад:***
У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...
У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...
У своєму дослідженні, Джонс[1]

***Наприклад:***
... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)
або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]
або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.[2]

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

***Наприклад:***
У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...
... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)
... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".[1(с23)]

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

***Наприклад:***
Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...
Several recent studies (1,5-7) have suggested that...
Several recent studies [1,5-7] have suggested that...

### Упорядкування списку використаних джерел

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

**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.

**Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел**

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англомовні: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals[21]
  україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf[1]

| | СХЕМА | ПРИКЛАД |
|---|---|---|
| Стаття з журналу (1-6 авторів) | Прізвище1 Ініціали1,<br>Прізвище2 Ініціали2,<br>Прізвище3 Ініціали3,<br>Прізвище4 Ініціали4,<br>Прізвище5 Ініціали5,<br>Прізвище6 Ініціали6.<br>Назва статті.<br>Назва журналу.<br>Дата публікації;<br>Номер тому(Номер випуску):<br>Сторінковий інтервал. | Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6.<br><br>Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61. |
| Стаття з журналу (7 і більше авторів) | Прізвище1 Ініціали1,<br>Прізвище2 Ініціали2,<br>Прізвище3 Ініціали3,<br>Прізвище4 Ініціали4,<br>Прізвище5 Ініціали5,<br>Прізвище6 Ініціали6, та ін.<br>Назва статті.<br>Назва журналу.<br>Дата публікації;<br>Номер тому(Номер випуску):<br>Сторінковий інтервал. | Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75.<br><br>Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9.<br><br>Baturyn SA, Diachenko NKh, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9. |
| Стаття з журналу (онлайн) | прізвище Ініціали.<br>Назва статті.<br>Назва журналу [Інтернет].<br>Дата публікації [Дата цитування];<br>Номер тому(Номер випуску):<br>Сторінковий інтервал.<br>Доступно: URL DOI | Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu. au/docview/858241255<br><br>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<br><br>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<br><br>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 | Прізвище Ініціали.<br>Назва книги.<br>Номер видання*.<br>Місце видання:<br>Видавець; Рік видання.<br>Кількість сторінок.<br><br>*якщо не перше | Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.<br><br>Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с.<br><br>Venttsel ES. Systemy obrobky 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.

| | | |
|---|---|---|
| Книга за редакцією | Прізвище редактора Ініціали, редактор.<br>Назва книги.<br>Номер видання*.<br>Місце видання: Видавець;<br>Рік видання.<br>Кількість сторінок.<br><br>*якщо не перше | O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change.<br>Dordrecht: Springer; 2012. 348 p.<br><br>Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС;2005. 119 с. |
| Частина книги | Прізвище Ініціали.<br>Назва книги.<br>Номер видання.<br>Місце видання: Видавець;<br>Рік видання.<br>Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу. | Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33.<br><br>Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184. |
| Електронна книга | Прізвище Ініціали.<br>Назва веб-сторінки [Інтернет].<br>Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець;<br>Рік видання [дата цитування].<br>Кількість сторінок.<br>Доступно: URL DOI: | Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw- hill.com/ getbook.php?isbn=007139 3722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658<br><br>Дахно І. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820 |
| Автореферат або дисертація | Прізвище Ініціали.<br>Назва роботи [тип роботи].<br>Місце видання:<br>Установа, в якій надруковано роботу;<br>Рік видання.<br>Кількість сторінок. | O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 P.<br><br>ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 С.<br><br>SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKTSIONALNYKH RIVNIAN Z NESKINCHENOIU PISLIADIIEIU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 S. |
| Автореферат чи дисертація (онлайн) | Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата].<br>Доступно: URL DOI: | Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available<br>from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0<br><br>Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni- modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html |
| Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор) | Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал.<br><br>або<br><br>Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. | Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practioners; 1978; Melbourne.<br>Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practioners; 1979. p. 49-50.<br><br>Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор.<br>Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20.<br><br>Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.<br><br>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012. |

**Матеріал опубліковано з видання:** Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

| | | |
|---|---|---|
| Матеріали конференцій (електронні): | Прізвище Ініціали.<br>Назва матеріалу.<br>В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції;<br>Місце конференції.<br>Місце видання: Видавець;<br>Дата видання [цитовано Дата];<br>Сторінковий інтервал.<br>Доступно: URL або Назва БД.<br><br>або<br><br>Прізвище редактора Ініціали, редактор.<br>Назва видання [Інтернет].<br>Матеріали конференції<br>Назва; Дата конференції; Місце конференції.<br>Місце видання: Видавець; [цитовано Дата].<br>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.<br>Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary; dn=203435761811048;res=IELHEA<br><br>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.<br>Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с.<br>15-20.<br>Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/3721 0<br><br>Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp<br><br>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/ |
| Електронний ресурс (веб- сайт) | Прізвище Ініціали або Назва організації.<br>Назва сторінки [Інтернет].<br>Місце видання: Видавець; Дата або рік видання<br>[оновлено Дата; цитовано Дата].<br>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/<br><br>Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/ |
| Урядові та технічні звіти (друк) | Прізвище Ініціали.<br>Назва звіту.<br>Місце видання:<br>Видавець;<br>Дата видання.<br>Кількість сторінок.<br>Номер звіту. | Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4.<br><br>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п.<br><br>Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p. |
| Урядові та технічні звіти роботи (онлайн) | Прізвище Ініціали.<br>Назва звіту [Інтернет].<br>Місце видання:<br>Видавець;<br>Дата видання [цитовано Дата].<br>Кількість сторінок.<br>Номер звіту.<br>Доступно: URL DOI | Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57.<br>Available from: http://aihw.gov.au/publication- detail/?id=60129542376<br><br>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753 |
| Патент | Прізвище винахідника Ініціали, винахідник;<br>Назва патентовласника, патентовласник.<br>Назва винаходу.<br>Номер патенту*.<br>Дата публікації.<br><br>*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.<br><br>Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.<br><br>Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10. |

Автор-укладач: Марія Федорець

**Матеріал опубліковано з видання:** Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

## ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ «НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА» 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, состоявшиеся и те, что планируются).
- Последипломное образование.
- Очерки об истории специальности.

Для публикации принимаются статьи на украинском, русском и английском языках объемом до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.), лекции, обзорные статьи - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилеи) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

**К статье прилагаются:**

- Рукопись статьи и реферата статьи в распечатанном виде.
- Электронный вариант статьи и реферата статьи.
- Сведения об авторе (соавторах) статьи (на русском, украинском и английском языках).
  - Фамилия, Имя, Отчество
  - научная степень, ученое звание
  - место работы, должность
  - контактные данные: почтовый адрес, контактный номер телефона, e-mail
  - унифицированный международный идентификатор субъектов научной деятельности (ученых) ORCID http://orcid.org/
  - авторский идентификатор Researcher ID (Web of Science) http://www.researcherid.com
  - авторский идентификатор Author ID (Scopus) при наличии
  - электронное фото автора / авторов статьи.
- Официальное направление установленного образца, с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
- Вывод о биоэтической экспертизе.
- Декларация об отсутствии / наличии конфликта интересов.
- Декларация об отсутствии плагиата.
- Два экземпляра Договора на передачу неисключительного имущественного права на использование научного произведения, подписанные автором (соавторами).

Формы для заполнения в формате PDF представлены на официальном web-сайте журнала http://neonatology.bsmu.edu.ua/

**Структура статьи**

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен на украинском, русском и английском языках. Фамилии авторов целесообразно указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) http://www.slovnyk.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 (СІ). 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, написаных 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.

**Електронная версия номеров журнала представлена на официальном web-сайте:** http://neonatology.bsmu.edu.ua/
**Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный сайт журнала:** http://neonatology.bsmu.edu.ua/
**E-mail:** neonatology@bsmu.edu.ua.
**Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:**
+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

**Переписка по вопросам издательской деятельности:**
**Контактный адрес:**
Проф. Годованец Ю.Д.
Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»
Буковинский государственный медицинский университет
Театральная площадь, 2; г.Черновцы, 58002. Украина
**E-mail:** neonatology@bsmu.edu.ua
**Контактный телефон:** +38 (050) 6189959

**Подписной индекс журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»:** 89773.

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT**
**PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL**
**«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»**
**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.slovnyk.ua/services/translit.php, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman,12 point type, interval – 1,5; margins –2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (CI). 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. slovnyk. u a / s e rvi c es / 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 ofvCreative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2.The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3.The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in

Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) http://www.icmje.org/

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

**Electronic version of the journal available on the official web-site:** http://neonatology.bsmu.edu.ua/
**Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:**
http://neonatology.bsmu.edu.ua/
**E-mail:** neonatology@bsmu.edu.ua.
**Contact phone number of the editor-in-chief of web-site:** +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

**Correspondence concerning publishing activities:**
**Mailing address:**
Hodovanets Yuliya, MD, Professor
Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
Bukovinian State Medical University
2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine
**E-mail:** neonatology@bsmu.edu.ua
**Contact phone:** +38 (050) 6189959

**Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»:** 89773.

Коректор літературного тексту – Стахова Т.С.
Редагування бібліографічних посилань – Ширєнкова 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 23.06.2021 р.
Формат 64Х90/9.
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.