



ISSN 2226-1230

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Т. II, № 2(4), 2012





НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал
Видається з 2011 р.

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

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

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

medical scientific journal

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

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

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

Заступники головного редактора:

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

Годованець Ю.Д. – д.м.н., професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України», член Правління Асоціації неонатологів України

Наукові консультанти:

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

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

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

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

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

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

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

Наукові редактори розділів журналу:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Борова О.Є. (м. Львів, Україна)
Гераськін О.В. (м. Москва, Росія)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Журило І.П. (м. Донецьк, Україна)
Кіресев С.С. (м. Запоріжжя, Україна)
Коровасва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)

Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.І. (м. Київ, Україна)
Грищенко І.В. (м. Харків, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Паліташвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Сімрок В.В. (м. Луганськ, Україна)
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)
Чайка В.К. (м. Донецьк, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

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

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

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

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

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

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

Притула В.П. (м. Київ, Україна)

Руденко Є.О. (м. Київ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

ПЕДІАТРІЯ:

Безкаравайний Б.О. (м. Луганськ, Україна)
Колоскова О.К. (м. Чернівці, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)
Суарева Г.Е. (м. Сімферополь, Україна)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

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

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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

*Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету МОЗ України
Протокол №9 від 24 травня 2012 року*

ВИДАВЦІ

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

РЕДАКЦІЙНИЙ ВІДДІЛ

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

Адреса: вул. Ново-Дарницька, 15 / 1-а, кв. 36, м. Київ, 02099

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

код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843,

ПІН 379056726511

Контактний телефон: 044-3313822

e-mail: d_vita@list.ru

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

Передплатний індекс: 89773.

Вартість передплати на 2012 рік – 172 грн. 90 коп

Адреса для листування: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.

E-mail: godovanets.yul@yandex.ru; neonatology@bsmu.edu.ua

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

Усі статті рецензовані. Розмноження та копіювання опублікованих матеріалів допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»



Шановні колеги!

Від щирого серця вітаємо Вас з професійним святом – Днем медичного працівника!

Щоденні досягнення фахівців практичної охорони здоров'я та науковців Вищих медичних навчальних закладів і Науково-дослідних інститутів є неоціненним вкладом у розвиток Національного Проекту «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства», ініційованого Президентом України В.Януковичем, який визначено як один з пріоритетних напрямків розвитку держави, спрямований на збереження здоров'я майбутніх поколінь.

День медичного працівника – це свято людей благородної професії, які щоденно готові прийти на допомогу людям! Ваш професійний досвід, відповідальність та глибокі знання, співчуття та милосердя завжди будуть пам'ятати вдячні пацієнти!

Високий професіоналізм, збережений поколіннями та отриманий у спадщину як досвід класичної медицини, вдале поєднання із сучасними надбаннями світової науки і практики характеризує сучасних працівників галузі охорони здоров'я України. Відданість справі в системі охорони материнства і дитинства є запорукою кращого майбутнього, адже здоров'я нації – найбільше багатство України!

Бажаємо Вам міцного здоров'я, добра, сімейного благополуччя та професійних успіхів!

Головні редактори журналу:

*Ректор Буковинського державного медичного університету
МОЗ України, д.м.н., професор Т.М.Бойчук*

*Президент Асоціації неонатологів України, завідувач відділення неонатології
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, заслужений
лікар України д.м.н., професор Т.К.Знаменська*

ЗМІСТ

<i>Т.К. Знаменська, Т.В. Куріліна</i> МЕДИКО-ЕТИЧНІ ПРОБЛЕМИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ЕКСТРЕМАЛЬНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	5
--	---

ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТАЛЬНОЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

<i>О. М. Ковальова, В. І. Похилько, Н. В. Кінаш, Ю. О. Гончарова</i> ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ.....	10
<i>Г. А. Павлишин, Г. І. Корицький, А. О. Сковронська, Н. М. Свірська</i> СОЦІАЛЬНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЯК НЕВІД'ЄМНА СКЛАДОВА ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	14

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ

<i>Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник, В.О. Счастлива</i> ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВРОДЖЕНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ...	18
<i>С.П. Лапоног</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ НА БАЗЕ ЖИТОМИРСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА	23

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

<i>О. М. Горбатюк, І. О. Стаднік, Т. В. Мартинюк</i> ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ПЕРИТОНІТАХ У НОВОНАРОДЖЕНИХ	35
<i>І. В. Ксьонз, В. І. Похилько, О. М. Ковальова, М. І. Грищенко, В. А. Полторапаєлов</i> РЕГІОНАРНИЙ СПЕЦИФІЧНИЙ ЛІМФАДЕНІТ ПІСЛЯ ЩЕПЛЕННЯ БЦЖ У ДІТЕЙ. ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ХІРУРГІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ.....	41

ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<i>Н. П. Бондаренко, С. В. Осадчук, Т. Т. Наритник, О. С. Загородня</i> В19–ПАРВОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ, ЇЇ ЗНАЧЕННЯ, ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ТА ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ	46
<i>А. М. Громова, Т. Ю. Ляховская, Е. А. Тарановская, Н. И. Митюнина</i> ЗАВИСИМОСТЬ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, НУЖДАВШИХСЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ	51

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>О. Я. Гречанина, В. А. Гусар, Ю. Б. Гречанина, С. І. Жаданов, Т. Шурр, А. Л. Фадеева</i> ВИЗНАЧЕННЯ ТОЧКОВИХ МУТАЦІЙ В МІТОХОНДРІАЛЬНІЙ ДНК З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ ПЛР І РЕСТРИКЦІЙНОГО АНАЛІЗУ	56
--	----

ПЕРИНАТАЛЬНА ПСИХОЛОГІЯ

<i>В.Б. Ткаченко, І.І. Воробйова., К.А. Коломійцева., Т.С. Черненко</i> ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ ПСИХОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ФОРМУВАННЯ ПІЗНИХ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ	69
---	----

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

<i>Н.М. Пясецька</i> НОВОНАРОДЖЕНІ ДІТИ ТА АНЕМІЇ (КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)	75
<i>А. С. Сенаторова, М. А. Гончарь, А. Д. Бойченко, И. Ю. Кондратова, Е. А. Рига, А. И. Страшок,</i> <i>А. В. Сенаторова, Т. А. Тесленко</i> ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	84

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

<i>С. С. Киреев, В. И. Ларченко</i> ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ГЛАВА I.....	91
<i>О. С. Яблонь</i> ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	104
<i>І. Б. Венцківська, В. В. Біла, С. Ст. Леуш, О. С. Загородня</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗНАДТО ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	108

ДИСКУСІЙНИЙ КЛУБ

<i>А. Г. Хомасуридзе</i> ИНДУКЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АНТИГЕСТАГЕНАМИ ПРИ ПЕРЕНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ.....	111
--	-----

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>Ю. Д. Годованець, І. В. Ластівка, І. Ю. Олійник, Л. В. Агафонова, А. Г. Бабінцева, Ю. І. Коваль</i> СИНДРОМ ЛАРСЕНА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	115
<i>Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян, О. С. Каратай, О. П. Мельничук</i> СИНДРОМ ИВЕМАРКА У НОВОРОЖДЕННОГО (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	118
<i>С. А. Караваева, Е. М. Игнатъев, А. Н. Котин, Е. Б. Попова, С. А. Вермейчик, Ю. В. Леваднев, Ю. В. Горелик, В. А. Шашилев, О. А. Соловьева</i> МЕКОНИЕВЫЙ ПЕРИТОНИТ У ДЕТЕЙ С ДУОДЕНАЛЬНОЙ АТРЕЗИЕЙ	120

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

<i>Т. К. Знаменська, О. І. Жданович, Т. В. Радиш, Т. В. Коломійченко</i> ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНИХ ПРОБІОТИКІВ У КОМПЛЕКСІ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ	124
--	-----

НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ «ОБМЕН ОПЫТОМ ЕВРОПА-УКРАИНА» 14-17 ОКТЯБРЯ 2011 ГОДА (г. БАДЕН-БАДЕН, ГЕРМАНИЯ)	130
--	-----

**НАРИСИ З ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТАЛЬНИХ ВІДДІЛЕНЬ
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ**

<i>Т. М. Килимник</i> ДОСВІД РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ АНЕСТЕЗИОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДИТЯЧОЇ ЛІКАРНІ	134
---	-----

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»	139
---	-----

Ключові слова: екстремально недоношений новонароджений, медико-етичні проблеми виходжування, терапія до досягнення певного прогнозу, паліативна допомога.

Резюме. У статті обговорені основні біоетичні проблеми під час організації та проведення інтенсивної терапії екстремально недоношеним новонародженим 22-26 тижнів гестації. Підняте питання щодо розробки принципів паліативної допомоги критично хворим екстремально недоношеним новонародженим, реорганізації роботи з впровадженням догляду, який орієнтований на родину, етико-правового регулювання медичної діяльності у відповідності до міжнародних принципів перинатальної допомоги та загальнолюдським уявленням про гуманність.

Вступ

Останні три десятиріччя докорінно змінили інтенсивну неонатальну медицину. У 70-х рр. ХХ сторіччя виживання дітей до 28 тижнів гестації вважалось воістину неподоланим. Але з того часу, завдяки вражаючому розвитку спеціалізованої техніки, науково обґрунтованій інтенсивній терапії та надзвичайним інвестиціям у неонатальні дослідження та тренінгу персоналу шанси вижити у глибоко та екстремально недоношених новонароджених значно змінилися.

Водночас, саме досягнення інтенсивної неонатології призвели до накопичення цілої низки проблем, вирішення яких ніколи не буде легким та однозначним. Раніше саме виживання було метою медичного супроводу недоношених дітей, зараз мова йде про якість життя немовлят, які народилися передчасно та стан їх здоров'я у майбутньому. Важко прогнозувати загибель дитини або її виживання з тяжкими порушеннями неврологічного та соматичного статусів [11, 19, 23]. Внаслідок цього фахівці неонатальної сфери повинні розробити комплекс стратегічних та тактичних рішень щодо необхідності та припустимості заходів у когорті екстремально та глибоко недоношених дітей.

Найбільш важким є рішення про проведення реанімаційних заходів у екстремально недоношених новонароджених або відмову від агресивної терапії та надання паліативної допомоги [2, 12, 29]. Відсутність в Україні законодавчо закріплених принципів в інтенсивній неонатології, недостатня підготовка з психології та етики призводять до дисфункціональної діяльності лікарів, не дивлячись на їх високу мотивацію [1, 22].

Метою представленого в статті матеріалу є спонукання медичної спільноти до дискусії з

етико-правового регулювання інтенсивної терапії екстремально недоношених дітей.

АНАЛІЗ ПРОБЛЕМИ ТА ПОШУК РІШЕНЬ

Перехід України на міжнародні критерії реєстрації екстремально недоношених новонароджених (ЕНН) у 2007 році сприяв перегляду організаційних, лікувально-профілактичних, кваліфікаційних, штатних та інших питань. З погляду етичності та доцільності реанімаційних та інтенсивних заходів у цій когорті новонароджених ці питання практично не розглядалися. Таким чином, головною метою сьогодення є виживання новонароджених. Однак слід врахувати, що загальноприйнятий комплекс етичних принципів для дітей, народжених у 22-26 тижні гестації, є неадекватним та суперечливим.

Якою є вірогідність сприятливого прогнозу у настільки недоношених дітей? Що можна вважати сприятливим наслідком – виживання, виживання без неврологічних розладів або виживання без тяжких неврологічних порушень? Чи продовжувати агресивне лікування, якщо з огляду медичних позицій це вважається безперспективним? Чи можна уникнути міркувань щодо якості подальшого життя дитини? Чи слід враховувати доказані факти, що у дійсності інтенсивна терапія дорослих більш затратна та менш продуктивна? Та як відноситися до того факту, що батьки оцінюють якість життя своїх дітей вище, ніж лікарі, які їх лікують?

Згідно сучасних поглядів, для вирішення цих проблем у ЕНН розрізняють три медико-етичні зони:

- Нежиттєздатні діти (22-23 тиж.)
- «Сіра» зона (24-26 тиж.)
- Високої виживаємості (≥ 26 тиж.) [3, 23, 24]

Дослідниками окреслено три джерела «сіроті»: низькі шанси на виживання (марність зусиль); негативні наслідки (якість життя); надмірна коштовність при низькій ефективності [24].

Аналіз сучасних статистичних даних свідчить, що досягнення інтенсивної неонатології у виходженні ЕНН є вражаючими [6, 14, 15, 21]. Очевидними на сьогодні є успіхи у виживанні дітей, народжених у терміні 22-23 тижнів гестації. Однак виживання дітей, які народилися у 24-25 тижнів, практично не змінилося (таб. 1).

Крім того, частота тяжких психоневрологічних розладів серед екстремально недоношених новонароджених залишається надзвичайно високою та становить у 22 тиж. – 70%, у 23 тиж. – 54%, у 24 тиж. – 52%, у 25 тиж. – 45%, у 26 тиж. – 33% [14, 25].

У Великій Британії та Ірландії спостерігали за всіма екстремально недоношеними новонародженими 22-26 тижнів гестації, які народилися протягом року. Тільки чверть з них вижила та була виписана додому – 1% серед дітей у 22 тиж., 11% – в 23 тиж., 26% – в 24 тиж., 44% – в 25 тиж.. У 2,5 роки обстеження дітей виявило тяжкі порушення розвитку у 25%. Оцінка розвитку дітей в 6 років виявила розлади когнітивних здібностей середнього та тяжкого ступеня у 21%. Тільки у 41% випадків діти демонстрували стандартні значення тестування [5, 16]. Природно, що подібні дані щодо наслідків серед ЕНН призводять до чисельних медико-етичних, моральних та юридичних проблем.

Отримання інформованої згоди батьків до ставання передчасних пологів та повторно після його народження та оцінки стану є стандартною процедурою більшості закордонних фахівців перинатальної медицини [9].

Для здійснення правильного вибору та спілкування з батьками передчасно народженої дитини існує 5-крокова схема прийняття рішення:

1. оцінка фактів щодо смертності, захворюваності, довготривалим наслідкам на даний термін гестації;
2. визначення кращого в інтересах дитини;
3. визначення етичних принципів;

4. визначення клінічного рішення на конкретний стан дитини;

5. пояснення, обговорення рішення з батьками, оцінка розуміння батьків ситуації, логічності дій, ефективності та коштовності [16].

Після обговорення ситуації з батьками сумісно розробляється індивідуалізована прогностична стратегія [5, 8, 21, 29]. Для екстремально недоношених новонароджених існує два основних рішення: агресивне лікування з наданням допомоги в повному обсязі або організація паліативного супроводу. Переважно у країнах, в яких давно рееструють дітей з 22 тижнів гестації, остаточне рішення приймається після проведення «**терапії до досягнення певного прогнозу**» [6, 11, 23]. Селективна відмова від лікування приймається у трьох випадках:

- немає шансу (тяжкість стану обумовлює відсутність доцільності лікування, яке не є в інтересах дитини);
- немає мети (надмірна ступінь ураження та тяжкість наслідків);
- «немає сил» (нестерпність ситуації на фоні прогресування та незворотності хвороби, коли ймовірно виживання із середнім ступенем ураження, але дитина буде страждати на персистуючий больовий синдром, буде потребувати постійного інвазивного лікування протягом всього життя або може померти в ранньому віці) [21, 28].

Майже кожна країна має свої стандарти підходу до інтенсивного супроводу та реанімації критично хворих новонароджених. Однак інколи об'єм втручань визначається не медичними чинниками, а судовими додатками до законів. Наприклад, у США існує закон Baby Doe [10, 26]. Відмова лікарів від оперативного лікування недоношеної дитини з синдромом Дауна, тяжкою вадою серця, атрезією стравоходу з наявністю трахео-стравохідної норичі, та наступні судові слухання призвели до прийняття стратегії жорсткого «перелікування» по всій території країни.

В Італії також останніми роками проходить дискусія щодо призначення лікування, яке продо-

Таблиця 1

Частота виживання екстремально недоношених новонароджених за останні 20 років за даними National Institute of Child Health and Development, USA (2008)

Гестаційний вік	1987-1988	1999-2000	2003-2007
22 тижня	-	-	6%
23 тижня	-	-	26%
≤ 23 тижня	-	20%	24%
24 тижня	34%	55%	59%
25 тижнів	54%	72%	72%

вжує життя у дітей з критичною життєздатністю [17, 20]. У 2006 році більшістю медичних професійних асоціацій були прийняті рекомендації, відомі як Carta di Firenze (CdF) для відповідального проведення інтенсивної терапії у дітей в 22-25 тижнів гестації [17]. Але наказ МОЗ Італії на той час диктував реанімувати всіх новонароджених, незалежно від гестаційного віку та бажання батьків. Протистояння асоціацій педіатрів, реаніматологів, неонатологів, перинатологів та Міністерства призвело до створення консенсусу надавати допомогу всім після 26 тижнів вагітності.

Враховуючи національний досвід виживання дітей, народжених при 22-23 тижнях гестації, у Великій Британії, Швеції, Голландії, Італії та Франції не проводиться повна реанімація. У більшості країн з 24 тижнів проводиться «терапія до досягнення певного прогнозу» [3, 5, 15]. Така терапія є одним з варіантів вибору за умов розуміння батьками можливих наслідків агресивного лікування та готовності лікарів зупинити неефективні та безперспективні втручання [3, 13, 28]. Точне передбачення займає час – діти повинні «декларувати» себе [23, 24, 29].

У 2008 р. було рандомізовано опитано 500 неонатологів перинатальних центрів США за 4 сценаріями відносно підходів до надання невідкладної допомоги новонародженим в залежності від гестаційного віку: 23, 24, 25 та 26 тижнів. Пропонувалося обрати відповіді: активна повна реанімація, паліативна допомога, бажання родини та ін.. Встановлено, що при народженні дитини у терміні 23 тижні гестації 92% опитаних віддали би перевагу паліативній допомозі, у терміні 24 тижні гестації 80% опитаних віддали перевагу активній реанімації, у терміні 25 тижнів та більше – переважна більшість лікарів (99%) провели би активну реанімацію [15]. Проведенні дослідження встановили, що саме гестаційний вік дитини визначає рішення щодо проведення заходів реанімації. За умов невизначеного гестаційного віку лікарі більш схильні до проведення повного обсягу реанімації.

Медико – етичні проблеми з точки зору батьків включають:

- ☑ Труднощі в отриманні інформації щодо стану, лікування та прогнозу дитини.
- ☑ Виключення батьків з процесу формування тактики лікування.
- ☑ Надмірне лікування умовно життєздатних дітей.
- ☑ Недостатній менеджмент болю у новонародженого.
- ☑ Проблема безжального оточення.
- ☑ Недостатньо апробована та/або чисельна терапія.
- ☑ Надмірні обмеження для батьківського догляду.

- ☑ Крах оптимістичних сподівань на виписку [4, 7, 8, 16].

Батьки мають потребу у постійній підтримці своєї ролі, потребують використання імені дитини, як ознаки поваги до особистості, спілкування у якості партнерів, а не візитерів. Вони готові приймати участь у безперервному догляді за дитиною без проявів надлишкової опіки з боку персоналу та у спілкуванні з іншими батьками [8, 20].

Причини, за яких виникають проблеми під час планування лікування в інтересах дитини: [5, 15, 17]

Дефіцит знань – неонатологи потребують більше інформації зі всього світу.

Дефіцит часу – неонатологи повинні діяти негайно та не мають такої розкоші, як медитація над проблемою.

Дефіцит інтересу – деякі члени команди можуть мати інші погляди на ситуацію та не діяти одночасно.

Дефіцит досвіду та концепція слабкої команди – нестача життєвих оцінок та кваліфікації як бар'єр для проведення допомоги.

Дефіцит стратегічних настанов та офіційних рекомендацій – не сприяє полегшенню рішень та організації роботи.

Дефіцит ресурсів – фінансовий дефіцит, нестача обладнання, персоналу та інших ресурсів.

Дефіцит емоційної підтримки: страх минулого досвіду з несприятливим наслідком заважає прийняттю об'єктивного рішення.

Як відповідь на невизначеність прогнозу у більшості країн практикується раннє введення паліативного догляду за новонародженим [5, 6, 17, 19, 29]. Більшість лікарів підкреслюють важливість законодавчого закріплення концепції паліативної допомоги екстремально недоношеним дітям в стаціонарах України. За визначенням ВООЗ, паліативна допомога надається дітям, для яких виживання не є або перестає бути реальною надією або можливістю. Така допомога критично незрілим та хворим новонародженим повинна включати загальний догляд, годування, знеболювання, симптоматичні заходи та психосоціальну підтримку батьків. Вирішальне значення для початку паліативної допомоги мають гестаційний вік дитини та інформована згода батьків [21, 28, 29]. Початок паліативної допомоги означає припинення електронного моніторингу, діагностичних досліджень, лікування (в т.ч. оксигенотерапії), терапевтичних втручань, які можуть попередити смерть. Припустимим є зігрівання, відсмоктування слизу, адекватне знеболювання (морфін). Широко практикується при цьому участь батьків в організації догляду за дитиною.

Дослідження, які були проведені у Бельгії у 2000 році виявили, що у 44% випадків смерті ЕНН протягом першого року життя передувало рішення про утримання або відмову від лікування, 21% дітей отримали опіоїди у дозі, яка могла потенційно скоротити життя, 9% отримали летальні дози морфіну. Летальні препарати використовувалися у 5 разів частіше за умов ранньої неонатальної смерті, порівняно зі смертю у пізньому неонатальному періоді. При цьому 79% лікарів вважали, що прискорюють смертельний наслідок в інтересах дитини [18, 27].

Проведені дослідження в Нідерландах у 2003-2004 рр. показали, що 68% всіх смертей критично хворих недоношених новонароджених сталися внаслідок прийняття рішення щодо припинення лікування, яке підтримує життя [28]. Порівняння показників з подібними за 1995 рік показало, що не дивлячись на прийняття ліберальної концепції активного закінчення життя, частота цієї практики не збільшилася. Ретроспективні дослідження у США в 84% виявили використання опіоїдів за умов відмови батьків від підтримуючого життя лікування [2, 4, 12, 18, 29].

Висновки. Вирішення питання щодо об'єму та інтенсивності медичного супроводу екстремально

недоношених та критично хворих дітей є одним з найбільш важких дискусійних питань інтенсивної неонатології. В більшості країн, які тривалий час працюють за критеріями ВООЗ, розроблено та впроваджено національні медико-етичні принципи надання допомоги таким дітям, засновані на рішеннях професійних асоціацій або державних наказів.

Зміна стандартів роботи з батьками з впровадженням інтерпретаційної моделі відношень та консультуванням, навчання персоналу етичним основам неонатології дозволять ефективно реорганізувати роботу відділень інтенсивної терапії.

Забезпечення догляду, орієнтованого на дитину та родину, гуманізація напрямків інтенсивної неонатології дозволять вирішити більшість неоднозначних питань щодо виходжування екстремально недоношених новонароджених.

Нові реалії надання медичної допомоги екстремально недоношеним новонародженим в Україні визначають необхідність розробки професійними асоціаціями стандартизованих національних рекомендацій з етико-правового регулювання інтенсивної неонатології у відповідності до міжнародних принципів перинатальної допомоги та загальнолюдської уяві про гуманність терапії критичних станів в періоді новонародженості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деларю Н.В. Ролевые диспозиции врачей-неонатологов: дисс. ... кандидата мед.наук / Н.В. Деларю –2008. –142с.
2. Annas G.J. Extremely preterm birth and parental authority to refuse treatment – the case of Sidney Miller / G.J. Annas // *New England Journal of Medicine*. –2004. – Vol.351 (20). – P.2118-2123.
3. Campbell D.E. Limits of viability: dilemmas, decisions, and decision makers / D.E. Campbell, A.R. Fleischman // *American J. of Perinatology*. –2001. – Vol.18 (3). – P.117-128.
4. Chiswick M. Infants of borderline viability: ethical and clinical considerations / M. Chiswick // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* –2008. – Vol.13. – P.8-15.
5. De Leeuw R. Treatment choices for extremely preterm infants: an international perspective / R. De Leeuw // *J. of Pediatrics*. –2000. – Vol.137 (5). – P.608-616.
6. Early Death, Morbidity, and Need of Treatment Among Extremely Premature Infants / T. Markestad et al. // *Pediatrics*. –2005. – Vol.115 (5). – P.1289-1298.
7. Eriksson BS, Pehrsson G. Emotional reactions of parents after the birth of an infant with extremely low birth weight // *J Child Health Care*. –2005. – Vol.9 (2). – pp.122-136.
8. Griswold K.J. An evidence-based overview of prenatal consultation with a focus on infants born at the limits of viability / K.J. Griswold, J.M. Fanaroff // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125 (4).
9. Kaempf J.W. Counseling pregnant women who may deliver extremely premature infants: medical care guidelines, family choices, and neonatal outcomes / J.W. Kaempf // *Pediatrics*. –2009. – Vol.123 (6). – P. 1509-1515.
10. Kopelman L.M. Are the 21-year-old Baby Doe rules misunderstood or mistaken? / L.M. Kopelman // *Pediatrics*. –2005. – Vol.115 (3). – P.797-802.
11. Krug E.F. Law and ethics at the border of viability / E.F. Krug // *J. Perinatol.* –2006. – Vol.26 (6). – P.321-324.
12. Leuthner S. Decisions regarding resuscitation of the extremely premature infant and models of best interest / S. Leuthner // *J. of Perinatology*. –2001. – Vol.21 (3). – P.193-198.
13. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestational age / J.E. Tyson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* –2008. – Vol.358 (16). – P.1672-1681.
14. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group / NS Wood, N Marlow, K. Costeloe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.343 (6). – P.378-384.
15. Orfali K. Parental role in medical decision-making: fact or fiction? A comparative study of ethical dilemmas in French and American neonatal intensive care units / K. Orfali // *Social Science & Medicine*. –2004. – Vol.58 (10). – P.2009-2022.
16. Parikh N.A. Evidence-Based Treatment Decisions for Extremely Preterm Newborns / N.A. Parikh, C. Arnold, J. Lange // *Pediatrics*. – 2010. – Vol.125 (4). – P.813-816.
17. Perinatal care at an extremely low gestational age (22e25 weeks). An Italian approach: the “Carta di Firenze” / MS Pignotti, G Scarselli, I Barberi [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2007. – Vol.92. – P.515-516.
18. Pierucci R.L. End-of-life care for neonates and infants: the experience and effects of a palliative care consultation service / R.L. Pierucci, R.S. Kirby, S.R. Leuthner // *Pediatrics*. –2001. – Vol.108. – P.653-660.
19. Pignotti MS. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births / MS Pignotti, G. Donzelli // *Pediatrics*. –2008. – Vol.121. – P.193-198.
20. Pignotti MS. The Italian Ministry of Health recommends resuscitation for all preterm infants irrespective of gestational age and parental consent / MS Pignotti, S Moratti // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonat. Ed.* –2010. – Vol.95 (4). – P.273-274.
21. Romesberg TL. Futile care and the neonate / TL.Romesberg // *Advances in Neonatal Care*. – 2003. – Vol.3 (5). – P.213-219.

-
22. Rubens C.E. and the GAPPs Review Group: Global report on preterm birth and stillbirth: mobilizing resources to accelerate innovative interventions / C. E. Rubens // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2010. – Suppl1.10. – 7 p.
23. Seri L, Evans J. Limits of viability: definition of the grey zone / L Seri, J. Evans // J. Perinatol. – 2008. – Vol.28. – P.4-8.
24. Singh J. Resuscitation in the “gray zone” of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes / J. Singh // Pediatrics. – 2007. – Vol.120 (3). – P. 519-526.
25. Tyson J. E. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants / J. E. Tyson, B. J. Stoll // Clin. Perinatol. – 2003. – Vol.30. – P.363-387.
26. U. S. Congress. An act to protect infants who are born alive. HR 2175, 107 ed. 107th Congress; Washington, DC: U. S. Congress; 2001.
27. Using potentially life-shortening drugs in neonates and infants / van der Heide A. [et al.] // Critical. Care Medicine. – 2000. – Vol.28 (7). – P.2595-2599.
28. Verhagen A.A.E. End-of-life decisions in newborns: an approach from the Netherlands / A.A.E.Verhagen, P.J.J. Sauer // Pediatrics. – 2005. – Vol.116 (3). – P.736-739
29. Walther FJ. Withholding treatment, withdrawing treatment, and palliative care in the neonatal intensive care unit / FJ.Walther // Early Hum Developm. – 2005. – Vol.81. – P.965-972.

**МЕДИКО-ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЭКСТРЕМАЛЬНО
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.**

Т. К. Знаменская, Т. В. Курилина

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

Резюме. В статье представлены основные биоэтические проблемы при организации и проведении интенсивной терапии экстремально недоношенным новорожденным 22-26 недель гестации. Поднят вопрос о разработке принципов паллиативной помощи критически больным экстремально недоношенным детям, реорганизации работы с внедрением ухода, ориентированного на семью, этико-правовом регулировании медицинской деятельности в соответствии с международными принципами перинатальной помощи и общечеловеческими представлениями о гуманности.

Ключевые слова: экстремально недоношенный новорожденный, медико-этические проблемы выхаживания, терапия до достижения определенного прогноза, паллиативная помощь

**MEDICAL-ETHICAL PROBLEMS OF THE INTENSIVE
CARE IN EXTREMELY PRETERM NEWBORNS.**

T. K. Znamenskaya, T. V. Kurilina

**Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology
of NAMS of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. The main controversial problem during the organization and carrying out of the intensive therapy of extremely preterm newborns in 22-27 weeks of gestation were discussed. The discussion of development of palliative care principles for critical ill extremely preterm newborns, work's reorganization with the implementation of the care which oriented on the family, ethical and legal regulation of medical activity as consistent with international principles of perinatal care and universal humanity values were raise question.

Key words: extremely preterm newborns, medical-ethical problems of newborn management, the therapy for the achievement of certain prognosis, palliative care.

ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТАЛЬНОЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

УДК: 614.2:616-089.5

**О. М. Ковальова, В. І. Похилько,
Н. В. Кінаш*, Ю. О. Гончарова***

ВДНЗ України «Українська медична
стоматологічна академія»
Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня*
(м. Полтава, Україна)

**ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
НОВОНАРОДЖЕНИМ У ПОЛТАВСЬКІЙ
ОБЛАСТІ В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ ГАЛУЗИ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Ключові слова: новонароджені,
малюкова смертність, неонатальна
смертність, якість надання медичної
допомоги, безпека.

Резюме. Розроблено комплекс заходів з оптимізації надання
медичної допомоги новонародженим, що дозволило зменшити
показники неонатальної та малюкової смертності в регіоні.

Охорона материнства і дитинства є одним із пріоритетних напрямів державної політики в галузі охорони здоров'я більшості країн світу. Всесвітня організація охорони здоров'я визначає її серед основних своїх стратегій у політиці досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні, що інтегрально закріплено в її програмному документі «Здоров'я – 21 – здоров'я для всіх у 21-му столітті» [1], третім завданням якого є здоровий початок життя. Це передбачає, що до 2020 року всі новонароджені, діти молодшого і дошкільного віку в регіоні повинні бути більш здоровими, що і забезпечить їм здоровий початок життя.

Для успішної реалізації цієї стратегії в Україні розроблена потужна нормативно-правова база, яка передбачає удосконалення організації та діяльності неонатальної служби [2,3], але, незважаючи на досягнуті очевидні успіхи у вирішенні питань охорони материнства та дитинства, показники неонатальної та малюкової смертності залишаються високими (вдвічі більшими за показники країн Євросоюзу) [4].

Метою впровадження ініціатив щодо удосконалення неонатальної служби було зменшення показників неонатальної та малюкової смертності у Полтавській області шляхом розробки комплексу заходів із забезпеченням відповідного передового менеджменту з високою якістю, безпекою та запровадженням кращих клінічних практик на основі доказової медицини. Ефективність запропонованих інноваційних заходів доводилась шляхом аналізу матеріалів обласної статистичної звітності за період із 01.01.2007 р до 31.12.2012 р.

© О. М. Ковальова, В. І. Похилько, Н. В. Кінаш, Ю. О. Гончарова

Головними пріоритетами організації медичної допомоги новонародженим у Полтавській області завдяки запровадженню ініціатив стало створення надійної якісної системи надання медичної допомоги новонародженим, у якій мінімізовані ризики здійснення персоналом медичних помилок та постійне підвищення кваліфікації медичного персоналу. Побудова такої системи в області відбувалася наступним чином: проведено реорганізацію структури надання медичної допомоги новонародженим; здійснено дооснащення неонатальних відділень базовим обладнанням відповідно діючим нормативам; розроблено заходи з підвищення якості надання медичної допомоги новонародженим та гарантування їх безпеки при лікувально-діагностичному процесі; запроваджено сучасні лікувально-діагностичні технології з високим рівнем доказовості; організовано моніторинг ранніх та віддалених результатів лікування пацієнтів та налагоджено тісне співробітництво з кафедрами Української медичної стоматологічної академії.

Починаючи з 2009 року в Полтавській обласній дитячій клінічній лікарні проходить реорганізація структури надання медичної допомоги новонародженим, зокрема для підвищення її якості відкрито відділення інтенсивного виходжування та реабілітації новонароджених (ВІВРН), працюють реабілітаційні ліжка у неврологічному відділенні (2010 р.) та центр розвитку дитини (2012 р.).

У ВІВРН реалізовано низку організаційно-методичних та лікувально-діагностичних інновацій (рис. 1). Організаційно-методичними інноваціями стали такі, як інфраструктурні, кадрові,

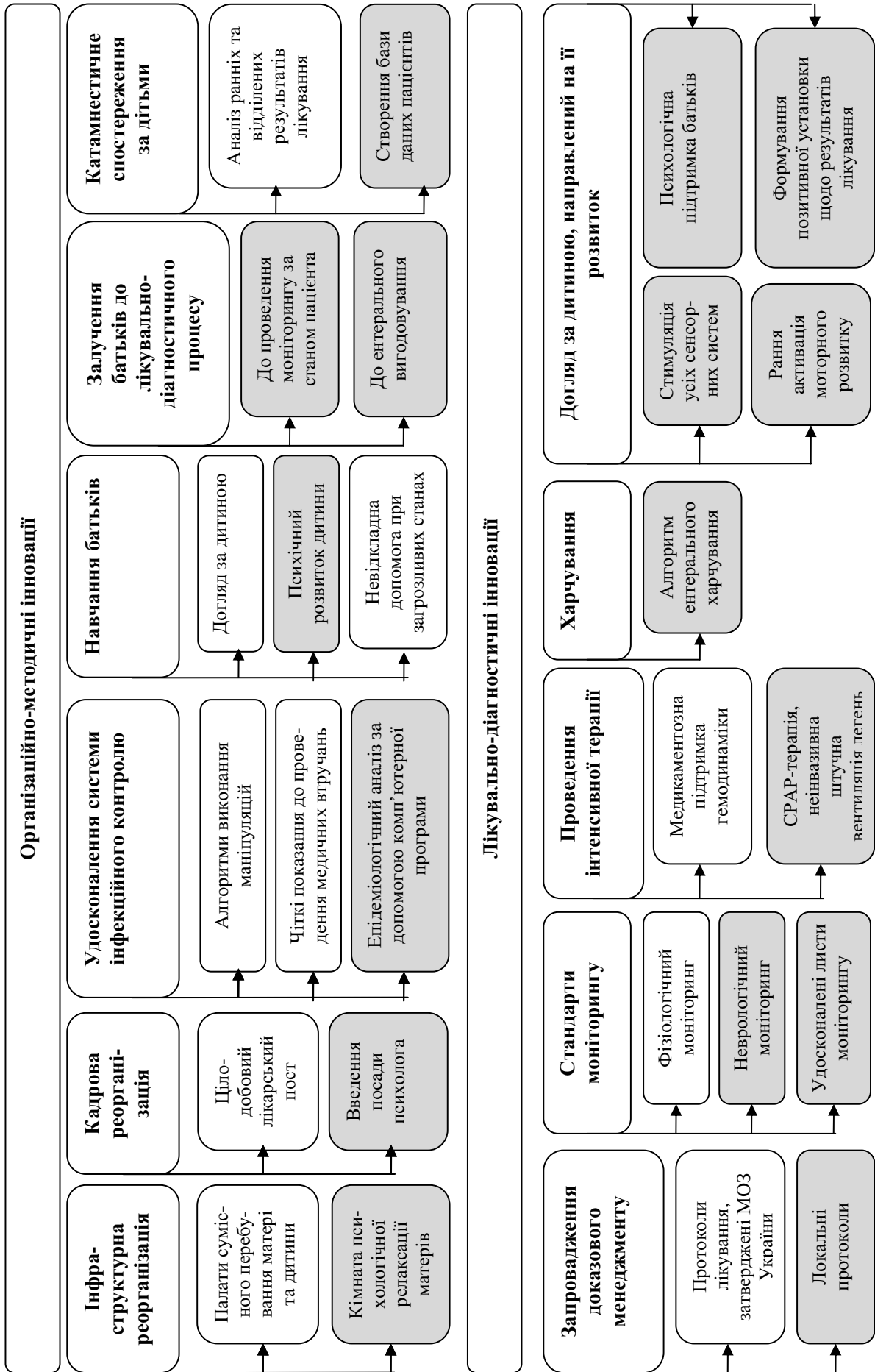


Рис. 1. Організаційно-методичні та лікувально-діагностичні інновації у відділенні інтенсивного виходжування та реабілітації новонароджених

протиінфекційні; навчально-методичні, а також залучення батьків до лікувально-діагностичного процесу та створення електронної бази пацієнтів; а лікувально-діагностичними – застосування доказового менеджменту, що базується на використанні у лікувально-діагностичному процесі методик з доведеною ефективністю; розширення, порівняно зі звичайним неонатальним відділенням, обсягів інтенсивної терапії, а саме застосування респіраторної підтримки у вигляді кисневої терапії і СРАР-терапії; проведення повного або часткового парентерального харчування та медикаментозної підтримки гемодинаміки; постійний фізіологічний моніторинг з динамічним неврологічним моніторингом; введення розширених форм медичної документації для реєстрації параметрів життєдіяльності дитини; запровадження стандартів ентерального харчування та розроблених спільно з психологами методик догляду за дитиною, спрямованих на її розвиток, які включають ранню стимуляцію усіх сенсорних систем, ранню активацію моторного розвитку та формування у батьків позитивної установки щодо результатів лікування дитини.

Основною метою новоствореного центру розвитку дитини є аналіз ранніх та віддалених результатів лікування пацієнтів у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, а також надання комплексної допомоги дітям від народження до трьох років, скованої на розвиток і нормалізацію її життя в сім'ї. У зазначеному підрозділі спостерігаються діти, які відразу після народження отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії або неонатальних відділеннях лікувальних закладів області. Основними задачами центру є: оцінювання стану та рівня розвитку дитини спеціалістами загального та вузького профілю (педіатр, невролог, психолог, реабілітолог, офтальмолог, логопед, хірург, сурдолог, дефектолог, ортопед); проведення комплексу заходів ефективного спостереження за дитиною, забезпечення медико-психологічної та фізичної корекції розвитку, впровадження програми раннього втручання, розробка індивідуальних лікувально-реабілітаційних програм, профілактика розвитку захворювань та інвалідності й надання консультативної допомоги батькам і членам родини.

Важливим напрямом в організації надання медичної допомоги новонародженим стало забезпечення її якості та безпеки. За визначенням D. Acolet, якість медичної допомоги в неонатальній службі – це надання належного рівня медичної допомоги майже здоровим новонародженим та більш високого спеціалізованого – невеликій кількості пацієнтів, які його потребують [4]. Безпека пацієнта – це уникнення, попередження або пом'якшення несприятливих наслідків лікування або пошкоджень, завданих у процесі лікування [5]. Одним із головних на-

прямів підвищення безпеки складних систем, до яких належить і неонатальна служба, є спрощення процесів та їх стандартизація. Тому, на думку Cook R.A., дотримання стандартів діагностики і лікування є наріжним каменем на шляху зниження виникнення помилок і ускладнень при наданні медичної допомоги [6]. З метою стандартизації лікувально-діагностичного процесу у відділеннях застосовуються як національні, так і локальні протоколи лікування, алгоритми виконання маніпуляцій і процедур, єдині уніфіковані детальні форми медичної документації, спрямовані на попередження здійснення медичним персоналом помилок. У відділеннях інтенсивної терапії особлива увага приділяється запровадженню доказового менеджменту профілактики госпітальних інфекцій, до якого відноситься:

- а) навчання та тренінги медичного персоналу з питань місцевої епідеміології, факторів ризику розвитку госпітальних інфекцій, наслідків лікування та догляду за катетерами з подальшим моніторингом дотримання медичними сестрами техніки миття та оброблення рук;
- б) постійний епідеміологічний аналіз для виявлення та оцінювання розповсюдженості полірезистентних мікроорганізмів із застосуванням комп'ютерної програми «WHONET», рекомендованої ВООЗ;
- в) розроблення та запровадження протоколів виконання маніпуляцій, включаючи катетеризацію вен та догляд за катетерами;
- г) запровадження політики та практики дезінфекції, стерилізації та зберігання апаратів ШВЛ відповідно до стандартів доказової медицини;
- д) своєчасне та регулярне інформування клініцистів про епідеміологічну ситуацію у відділенні;
- е) стандартизація міждисциплінарних комунікацій щодо показань до постановки катетера;
- ж) застосування клінічних практик, що засвідчили свою ефективність в інших закладах.

Щодо застосування сучасних лікувально-діагностичних технологій з високим рівнем доказовості, то слід звернути особливу увагу на запровадженні інноваційних хірургічних методик при проведенні оперативних втручань у новонароджених, а саме застосування ультразвукового скальпелю, радіохвильового скальпелю «Сургітрон», малоінвазивної хірургії, що також забезпечило значне виживання новонароджених із вродженими вадами шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи.

Світовий досвід показує, що однією з перепон на шляху покращення якості надання медичної допомоги є розриви між доказовими дослідженнями, інформацією, отриманою під час аудиту, та політикою і практикою, яка застосовується при

лікувально-діагностичному процесі [7]. Тому важливим напрямком в організації неонатальної служби області стало тісне співробітництво лікарів практичної охорони здоров'я з кафедрою ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», яке полягає в науковому супроводі усього лікувально-діагностичного процесу в неонатальних відділеннях та відділеннях інтенсивної терапії новонароджених лікувальних закладів області та займанні співробітниками кафедри педіатрії № 1 посад головного позаштатного неонатолога Головного управління охорони здоров'я Полтавської обласної державної адміністрації та позаштатного дитячого анестезіолога міського управління охорони здоров'я м. Полтави.

Як відомо, медичні кадри є найбільш цінним та значущим ресурсом охорони здоров'я й мають вирішальний вплив на процес здійснення будь-яких реформ у цій галузі, тому постійне підвищення кваліфікації медичного персоналу було також визначено одним із головних пріоритетів, досягнення якого відбувалося наступним чином: а) проведення курсів тематичного удосконалення, тренінгів та практичних занять для лікарів і медичних сестер як на базі створеного при кафедрі педіатрії № 1 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» навчально-методичного центру з первинної реанімації новонароджених, так і на базі пологових будинків та центральних

районних лікарень області; б) організація виїзних планових та ургентних консультацій спеціалістів у лікувально-профілактичні заклади II рівня надання медичної допомоги; в) постійне проведення рецензування всіх випадків летальності новонароджених; г) щомісячні засідання лікарів відділень інтенсивної терапії новонароджених та неонатальних відділень, на яких обговорюються найбільш актуальні питання з неонатології, клінічні розбори пацієнтів, доведення інформації, отриманої з конференцій, стажувань тощо.

Аналіз результатів впровадження вказаних заходів у Полтавській області засвідчив їх високу медичну ефективність, зокрема у 2011 році, порівняно з 2007 роком, знизилась показники неонатальної смертності – з 4,5% до 3,5%, пізньої неонатальної смертності – з 2,0% до 1,5%, постнеонатальної смертності – з 4,5% до 2,6% та малюкової смертності – з 8,9% до 6,1%.

Висновок

Впровадження запропонованого комплексу заходів щодо забезпечення неонатальної служби передовим менеджментом із високою якістю, безпекою та запровадженням кращих клінічних практик на основі доказової медицини у практику охорони здоров'я Полтавської області дозволило суттєво зменшити показники малюкової, неонатальної, пізньої неонатальної та постнеонатальної смертності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Європейська база даних «Здоров'я для всіх». – Режим доступу: <http://www.euro.who.int/hfad?language=Russian>.
2. Закон України «Про затвердження Загальнодержавної програми «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини» до 2016 року».
3. Постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2006 № 1849 «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року».
4. Quality of neonatal care and outcome / D. Acolet // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2008. – Vol. 93. – P. F69-F73.
5. Agenda for Research and Development in Patient Safety // National Patient Safety Foundation at the AMA, May 24, 1999. Режим доступу: www.npsf.org/pdf/r/researchagenda.pdf Agenda for Research and Development in Patient Safety // National Patient Safety Foundation at the AMA, May 24, 1999. Режим доступу: www.npsf.org/pdf/r/researchagenda.pdf
6. Cook R.A. Tale of Two Stories: Contrasting Views of Patient Safety / R. Cook, D. Woods, C.A. Miller – Chicago: National Patient Safety Foundation, 1998. Режим доступу: www.ctlab.org.
7. Bodenheimer T. The American health care system; the movement for improved quality in health care / T. Bodenheimer // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 488-492.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ В ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ В УСЛОВИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ ОТРАСЛИ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ

Е. М. Ковалева, В. И. Похилько, Н. В. Кинаш,
Ю. А. Гончарова**

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская
стоматологическая академия»
Полтавская областная детская клиническая больница*
(г. Полтава, Украина)

Резюме. Разработан комплекс мер по оптимизации оказания медицинской помощи новорожденным, что позволило снизить показатели неонатальной и младенческой смертности в регионе.

Ключевые слова: новорожденные, младенческая смертность, неонатальная смертность, качество медицинской помощи, безопасность

ORGANIZATION OF NEONATAL MEDICAL CARE IN POLTAVA REGION IN THE CONDITIONS OF REFORMATION OF UKRAINE HEALTH CARE

O. M. Kovalova, V. I. Pochylko, N. V. Kinash,
U. A. Goncharova**

Ukrainian Medical Stomatological Academy
Poltava Region Children's Hospital *
(Poltava, Ukraine)

Summary. The complex of measures to optimize medical care to newborn was made, which allowed reduce rates of neonatal and infant mortality in the regions.

Key words: neonates, infant mortality, neonatal mortality, quality of medical care, safety

УДК 616-053.31-058

Г. А. Павлишин, Г. І. Корицький, А. О. Сковронська, Н. М. Свірська СОЦІАЛЬНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЯК НЕВІД'ЄМНА СКЛАДОВА ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ВДНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського»
КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня»
(м. Тернопіль, Україна)

Ключові слова: реабілітація, перинатальна патологія, арт-терапія, психолог, логопед, реабілітація, перинатальна патологія, арт-терапія, психолог, логопед

Резюме. У статті підкреслюється ефективність соціальної реабілітації в комплексному відновному лікуванні дітей з перинатальним ураженням нервової системи, починаючи з першого року життя. Показано, що сучасні немедикаментозні методи реабілітації – комплекс медичних, психологічних, логопедичних, педагогічних заходів сприяють відновленню репаративних можливостей мозку.

На сьогодні спостерігається несприятлива динаміка основних показників стану здоров'я дитячого населення – зростання захворюваності та загального числа інвалідності, що зумовлено підвищенням частоти вроджених і спадкових захворювань, високою питомою вагою дітей, які народилися з патологією центральної нервової системи, прогресуючим ростом хронічної патології та хвороб алергічного генезу, збільшенням частоти ускладнень вірусних і паразитарних захворювань, у тому числі контрольованих інфекцій – дифтерії, поліомієліту, туберкульозу тощо [2, 3].

За даними експертів ВООЗ, кожна двадцята дитина має ті чи інші відхилення у розвитку, які потребують спеціальної медичної корекції [1,4]. Своєчасність ранньої реабілітації дає можливість у 70-80% дітей з перинатальною патологією нервової системи попередити формування грубого неврологічного дефекту [5, 7].

Медична та соціальна реабілітація дітей з перинатальною патологією забезпечує компенсацію патологічних змін за умови природної пластичності організму та реалізує резервно-адаптаційні можливості дітей в період онтогенезу, що має сприятливий вплив на корекцію та саногенетичне скерування компенсаторно-приспосувальних реакцій [4, 5].

Оскільки, інвалідність – це досить тривалий за часом стан, дітям-інвалідам необхідні програми довгострокової безперервної допомоги. Саме з цією метою у Тернополі на базі обласної дитячої клінічної лікарні створено центр ранньої реабілітації для дітей з ураженням нервової системи, де працює команда спеціалістів у складі лікаря-невролога, лікаря-ЛФК, лікаря-рефлексотерапевта, логопеда, педагога-дефектолога, психолога та інструкторів з фізичної реабілітації. Робота здійснюється за принципом концепції «Тандем-партнерство» – взаємна співпраця лікаря, батьків та соціальних педагогів, яка включає ранню медичну та соціально-педагогічну реабілітацію, оскільки репаративні можливості нервової системи значно вищі на першому році життя [1,6]. У центрі широко використовуються традиційні методики реабілітації (рис. 1, 2), зокрема, кінезіотерапія (масаж, ЛФК, застосування параподіїв, методу динамічної пропріоцептивної корекції за допомогою рефлекторно – навантажувального пристрою Гравістат), рефлексотерапія, гідрокінезіотерапія – бальнеотерапія (перлинні ванни, гідромасаж), втілюється програма «Плавати раніше, ніж ходити». Впроваджуються сучасні реабілітаційні методики: Шерборн-терапія, заняття за принципом біологічно – зворотнього зв'язку за допомогою апарату Амблїокор.

Чільне місце займає соціальна реабілітація дітей з особливими потребами, яка забезпечується командою педагогів, до якої входять психолог, логопед і педагог-дефектолог. У комплексній індивідуальній програмі реабілітації центру запроваджені методи реабілітаційної психології, як однієї зі складових відновлювальної терапії. Метою реабілітаційної психології є адаптація дитини до навколишнього середовища, покращання якості її життя з використанням психологічних методик, завдяки яким коригуються та відновлюються функціональні порушення організму. Однією з таких методик є арт-терапія (рис.3). Практичний досвід показує, що психологічна корекція за допомогою арт-терапії у дітей з обмеженими можливостями здоров'я має свої особливості, визначає доцільність врахування загальних та індивідуальних напрямків умов роботи, а саме: віку дитини, ступеня зрілості всіх функціональних систем, індивідуальних властивостей особистості.



Рис. 1. Застосування пароподію у пацієнтів центру реабілітації



Рис. 2. Застосування рефлекторно-навантажувального пристрою Гравістат у пацієнтів центру реабілітації



Рис. 3. Групові заняття з арт-терапії

У дітей із затримкою мовного та психічного розвитку ефективними є арт-терапевтичні методики – створення малюнків за допомогою шаблонів, наклейок, фігур на войлочній дошці, спільного малюнку дитини та психолога, які покращують мотивацію до занять, увагу, пам'ять, процеси мислення, підвищують самооцінку дитини. Позитивний результат запроваджених методик спостерігається у 80% дітей у вигляді покращання процесів мислення, взаємодії та співпраці з дорослими на заняттях, активізації експресивного мовлення, зацікавленості.

Важливе місце займає арт-терапія у дітей з мінімально-мозковою дисфункцією, гіперактивністю та дефіцитом уваги. У 85% дітей з даною патологією покращуються мотивація до занять, усвідомлення своєї поведінки, збільшується стійкість та концентрація уваги. Для цієї категорії дітей застосовуються наступні методики: малювання за методом Рубі Уолкера «Чарівне мистецтво», створення малюнка за допомогою штампів (за Чарльзом Шефером), створення аплікацій з паперу, ниток, салфеток, обгорткового паперу, створення дерева почуттів (за Джойс Мігер), ліпка з пластиліну (за Мартою Янг), розмальовування фігур з картону (за Барбарою Тьорнер). Для кращого усвідомлення власної поведінки дітей з гіперактивністю ефективним є використання психодраматичних методик: гра з лялькою-автопортретом (за Керолін Наркевидж), техніка «політ на чарівному килимку», гра з дерев'яними маріонетками (за Марі Балтинхаус), створення казки про себе (за Джесікою Стоун-Феннісі).

Важливе місце у реабілітаційній психології належить проведенню групових занять із використанням методик арт-терапії (лялько-терапії). У 90% дітей із обмеженими можливостями ці методи покращують настрій, збільшують мотивацію до занять та лікувальних процедур, поглиблюють самопізнання та комунікацію з іншими дітьми. До групових методик арт-терапії відносяться: відтворення за допомогою ляльок сюжетів відомих казок, відтворення різних емоцій за методом Йо Енн Кук, створення казкових сюжетів за А. Айхінгер, казкова подорож з маріонетками за А. Захаровим.

Частим симптомом, що супроводжує неврологічну патологію, є затримка чи розлад мовного розвитку. Саме тому надзвичайно важливою скла-

довою комплексної програми реабілітації є робота логопеда та психолога-дефектолога. Основними напрямками логопедичного скерування є нормалізація тону м'язів артикуляційного апарату, розвиток орієнтаційних реакцій, стимуляція голосових реакцій, розвиток потреби в спілкуванні та корекція мовлення. Оскільки, мовне порушення впливає на весь організм дитини, то в процесі логопедичних занять звертається увага на розвиток сенсорних функцій, артикуляційної методики, дрібної моторики пальців рук. Логопедична реабілітація включає артикуляційну гімнастику, логопедичний масаж, коректуючі методики, індивідуальні та групові заняття. Результатом роботи є покращання м'язового тону артикуляційного апарату, набування нових рухових функцій в органах артикуляції, внаслідок чого мова стає чіткішою та більш зрозумілою, з'являються нові звуки, звуконаслідування, «лепетні» слова. У дітей після групових занять формується відчуття спокійного перебування в колективі, пристосування один до одного та до медичного персоналу, зменшується страх розлучення з матір'ю, покращується усвідомлення власного тіла та просторова орієнтація. Завдяки поєднанню логопедичної реабілітації та загального курсу відновного лікування у значній частині дітей знято діагноз затримки психомовного розвитку.

У напрямку покращення мовлення та процесів мислення здійснюється робота педагога-дефектолога. У дітей з обмеженими можливостями на заняттях використовуються методики з розвитку уваги, сенсорних здібностей, навиків навчальної діяльності, які покращують просторове мислення, зорову та слухову пам'ять, збільшують словниковий запас, допомагають освоювати основні кольори.

Таким чином, комплекс медичних, психологічних, логопедичних, педагогічних заходів доцільно розпочинати в ранньому віці – на першому році життя для реалізації репаративних можливостей нервової системи мозку та повного розкриття природного потенціалу дитини. Стратегія роботи при проведенні ранньої медико-соціальної реабілітації визначається такими складовими – створення атмосфери взаємоповаги, взаєморозуміння, співтворчості та партнерства, які покращують адаптацію дитини в суспільстві.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мартинюк В. Ю. Концепція «Тандем» в основі розвитку функціональних систем у дітей з органічними ураженнями нервової системи / В. Ю. Мартинюк, С. М. Зінченко, О. А. Майструк // Соціальна педіатрія. Розділ «Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи». – К., 2001. – Вип. I. – С. 390-395.
2. Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи: навчально-методичний посібник; за ред. В. Ю. Мартинюка, С. М. Зінченко. – К.: Інтермед, 2005. – 416 с
3. Стан первинної та загальної інвалідності серед дитячого населення м. Києва та заходи щодо її попередження / В. Г. Майданник, Р. М. Макомела, Л. В. Ковінько, Л. В. Романенко // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі: 11 з'їзд педіатрів України, 7-10 грудня 2004 р.: матеріали з'їзду. – К., 2004. – С. 24.

4. Клінічні рекомендації до стандартів діагностики, лікування та реабілітації новонароджених (недоношених, доношених) з ураженням нервової системи / В. В. Бережний, Є. Є. Шунько, В. Ю. Мартинюк [та ін.] // Соціальна педіатрія і реабілітологія (Вип. 4). – К.: Інтермед, 2007. – С. 27-33.
5. Дитячі церебральні паралічі: профілактика й ефективність за методом Козьявкіна / В. І. Козьявкін, Г. П. Лунь, М. О. Бабадагли, О. О. Качмар // Соціальна педіатрія і реабілітологія (Випуск 3). – К.: Інтермед, 2005. – С. 31-35.
6. Доценко В. І. Современные немедикаментозные методы восстановительного лечения в нейрореабилитации детей / В. І. Доценко, А. Л. Куренков, В. Д. Шевченкова // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 3. – С. 43-47.
7. Губертус фон Фосс. Церебральний параліч, як виклик діагностиці, терапії та реабілітації. Нейроінтенсивна реабілітація за методом Козьявкіна / Губертус фон Фосс // Соціальна педіатрія (Випуск 11): зб. наук. праць. – К.: Інтермед, 2003. – С. 15-18.

**СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ КАК
НЕОТЪЕМЛЕМАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ
С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

*Г. А. Павлишин, Г. И. Корицкий, А. А. Скворонская,
Н. М. Свирская*

**ВГУУ «Тернопольский государственный медицинский
университет им. И. Я. Горбачевского»
КУТОР «Тернопольская обласная детская
клиническая больница»
(г. Тернополь, Украина)**

Резюме. В статье подчеркивается эффективность социальной реабилитации в комплексном восстановительном лечении детей с перинатальным поражением нервной системы, начиная с первого года жизни. Показано, что современные немедикаментозные методы реабилитации – комплекс медицинских, психологических, логопедических, педагогических мероприятий способствуют восстановлению репаративных возможностей мозга.

Ключевые слова: реабилитация, перинатальная патология, арт-терапия, психолог, логопед.

**SOCIAL REHABILITATION AS AN INTEGRAL
PART OF REHABILITATION OF CHILDREN
WITH PERINATAL PATHOLOGY**

*P. A. Pavlyshyn, G. I. Korytskyi, A. A. Skovronskaya,
N. M. Svirskaya*

**Ternopil State Medical University named by
I. J. Gorbachevskiy
Ternopil Region Children's Hospital
(Ternopil, Ukraine)**

Summary. This article emphasizes the efficiency rehabilitation in a complex's social rehabilitative treatment of children with perinatal disorder of the nervous system, beginning with the first year of life. It is showing that the modern non-drug methods of rehabilitation – a complex of medical, psychological, speech therapy, educational activities contribute to the restoration of the reparative capacity of the brain.

Key words: rehabilitation, perinatal pathology, art therapy, psychologist, speech therapist.

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК 616.24-002-053.1:616-053.31

**Т. К. Знаменська,
О. І. Жданович, Т. М. Килимник,
В. О. Счастлива**

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

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВРОДЖЕНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Ключові слова: новонароджений,
вроджена пневмонія, центральна
нервова система, імунітет, цитокіни.

Резюме. Проведений аналіз імунного статусу (УЗД тимусу, дослідження фагоцитарної активності, субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, імуноглобулінів G та A, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8 у крові) у 90 дітей з вродженою пневмонією дозволив виявити два типи імунної відповіді: гіперімунну та гіпоімунну. Гіперімунний тип відповіді частіше зустрічається у дітей, порушення ЦНС у яких мали незначний транзиторний характер. Гіпоімунний тип реакції, який ускладнює перебіг інфекційного процесу, призводить до більш вираженого токсичного й гіпоксичного ураження ЦНС, відмічався значно частіше у дітей зі значними тривалими порушеннями ЦНС.

Вступ

В Україні протягом останніх років інфекції перинатального періоду, вроджені пневмонії, сепсис займають 3-4 місце в структурі захворюваності та смертності новонароджених та мають тенденцію до зростання [3, 7].

Висока захворюваність на вроджену пневмонію обумовлена частотою інфікування вагітних жінок, яка сягає 10-60%. Реалізація внутрішньоутробного інфікування, тяжкість ураження різних органів і систем, зокрема ЦНС, залежить не тільки від масивності обмінення новонародженого, але і від стану його імунітету [1, 6]. Хронічна інфекція матері призводить до тривалої антигенної стимуляції імунної системи плода та порушення формування адекватної імунної відповіді новонародженого [2].

Імунна система, яка в нормі приймає участь у підтримці гомеостазу, може бути пусковим механізмом патологічних станів, обумовлених надмірною реакцією або недостатньою відповіддю організму на агресію, що визначається як розвиток імунопатологічних процесів [5].

Мета дослідження

Метою дослідження було становити вплив стану імунітету у новонароджених з вродженою пневмонією на розвиток порушень ЦНС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У динаміці раннього неонатального періоду комплексно обстежено 120 новонароджених з вродженою пневмонією (основна група). Контрольну групу склали 30 здорових новонароджених дітей. Обстежені новонароджені розподілені на дві групи: 1 склали 37 дітей, у яких не було порушень ЦНС або вони носили транзиторний характер, 2 групу – 53 дитини з більш вираженими ознаками порушень мозкових структур, які зберігались тривалий час.

Рівень імуноглобулінів у сироватці крові визначали методом радіальної імунодифузії. Дослідження субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів у крові дітей проводили з використанням діагностикумів еритроцитарних для виявлення Т- і В-лімфоцитів людини. Активність фагоцитозу оцінювалась за відсотком фагоцитуючих клітин у крові, що поглинули частки латексу. Визначення рівнів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у сироватці крові проводили твердофазним імуноферментним методом.

УЗД-дослідження тимусу проводились з урахуванням технічних прийомів та вікових розмірів, наведених И. В. Дворяковским і співавт. [8]. Розрахунки маси тимусу проводили за формулою, наведеною Л. Г. Кузьменко і співавт. [4]. При цьому нормальною вважали масу тимусу 4-6 г.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження виявило значні зміни маси тимусу у дітей основних груп (рис. 1).

Як видно з рис. 1, на 1 добу життя змінена маса тимусу виявлялась практично у половини дітей з пневмоніями. При цьому, тимомегалія спостерігалась у 32,4% дітей 1 групи та 13,2% 2 групи, $p < 0,05$. У той же час, гіпоплазія частіше відмічена у дітей 2 групи – 35,1 проти 13,5% у дітей 1 групи, $p < 0,05$. На 7 добу у дітей 1 групи частота тимомегалії зменшилась у 2 рази, а у частота гіпоплазій дещо зменшилась.

Результати дослідження основних показників стану імунітету наведені в табл. 1.

Як видно з таблиці, на фоні зниження загальної кількості лімфоцитів у дітей з пневмонією виявлено зниження їх основних субпопуляцій. Так, на 1-2 добу встановлено достовірне зниження Т-лімфоцитів – $41,2 \pm 2,7$ та $39,0 \pm 1,5$ у дітей основних груп проти $62,5 \pm 1,0$ % у здорових дітей, $p < 0,05$.

Також спостерігалось зниження співвідношення між Т-хелперами і Т-супресорами – $1,45 \pm 0,11$ та $1,65 \pm 0,25$ проти $2,20 \pm 0,18$ відповідно, $p < 0,05$, яке вказує на порушення балансу

між цими субпопуляціями в бік Т-хелперів, що характерно для гострого інфекційного процесу і первинної імунної відповіді. Але враховуючи, що інфікування новонароджених відбулося внутрішньоутробно, а також те, що кількість Т-хелперів при цьому знижена, тобто порушення балансу відбулось за рахунок значного зниження відсотку Т-супресорів, можна говорити про розбалансованість імунної відповіді. На 1-2 добу суттєве зростання кількості натуральних кілерів відмічено лише у пацієнтів 1 групи, що може свідчити про недостатність імунної відповіді у дітей 2 групи, при цьому кількість В-лімфоцитів була суттєво зниженою тільки у дітей 2 групи ($p < 0,05$).

На 5-7 добу, на тлі підвищення загальної кількості лімфоцитів, в основному у дітей 1 групи залишався низьким рівень Т- і В-субпопуляцій. При цьому у дітей 1 групи підвищилась кількість натуральних кілерів. Разом з тим необхідно відмітити, що у дітей обох основних груп можна виділити дві типи імунної відповіді, які можна характеризувати як недостатню або надмірну імунну реакцію, що можна проілюструвати представленим на рис. 2 розподілом дітей за співвідношенням Т-хелпери/Т-супресори.

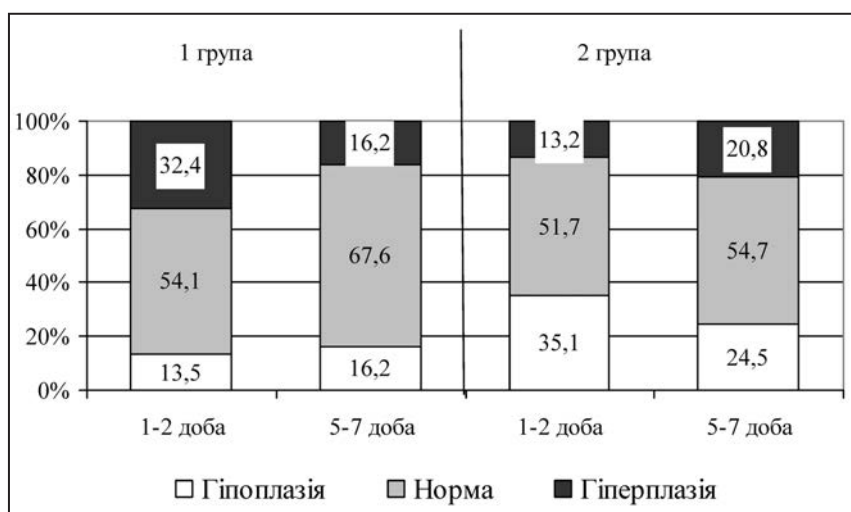


Рисунок 1 – Розподіл дітей з пневмонією за масою тимусу

Таблиця 1

Результати дослідження основних показників клітинного імунітету, %

Показник	Група обстежених					
	1		2		Контроль	
	1-2 доба	5-7 доба	1-2 доба	5-7 доба	1-2 доба	5-7 доба
Лімфоцити	(29,1±3,1)*	54,5±2,9	(22,5±3,5)*	(45,0±2,6)*	39,0±2,5	52,4±2,2
Т-лімфоцити	(41,2±2,7)*	(43,4±3,0)*	(39,0±1,5)*	(51,0±1,7)*	62,5±1,0	67,2±1,4
Т-хелпери	(38,4±2,1)*	(24,4±2,4)*	(38,7±2,5)*	(30,3±1,7)*	44,0±1,5	45,7±1,3
Т-супресори	(16,7±2,3)*	(16,3±1,7)*	(16,0±0,9)*	(18,8±1,7)*	21,5±0,9	22,4±1,1
Т-хелп./Т-супр.	(1,45±0,11)*	(1,96±0,13)*	(1,65±0,25)*	(1,73±0,22)*	2,20±0,18	2,78±0,20
В-лімфоцити	17,5±1,8	17,7±1,7	14,8±1,7	22,0±1,0	25,0±1,5	27,6±1,4
Натуральні кілери	(18,5±2,3)*	(20,7±2,6)*	14,3±1,3	16,±1,2	12,5±1,1	15,4±1,0

Примітки. * – різниця достовірна відносно показників дітей групи контролю ($p < 0,05$);

– різниця достовірна відносно показників дітей 1 групи ($p < 0,05$).

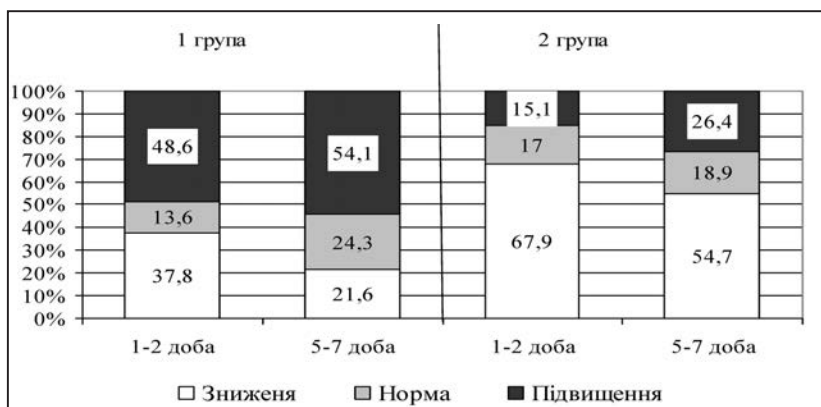


Рисунок 2 – Розподіл дітей з пневмонією за співвідношенням Т-хелпери/Т-супресори в динаміці неонатального періоду.

Як видно з рис. 2, у дітей 1 групи значно частіше відмічалась гіперімунна відповідь, тоді як у 67,9% дітей 2 групи – гіпоімунна реакція. Така ж тенденція зберігалась і на 5-7 добу життя.

Рецептори В-лімфоцитів, які розпізнають антигени, є молекулами імуноглобулінів. При зв'язуванні антигена з відповідним рецептором і під впливом цитокинів, що виробляються моноцитами, макрофагами і Т-лімфоцитами, відбувається активація В-лімфоцитів, які починають ділитися і диференціюватися в плазматичні клітини.

Зниження В-лімфоцитів підтверджувалась рівнями імуноглобулінів, представленими в табл. 2.

Про недостатність імунної відповіді у дітей основних груп можна судити за зниженими рівнями IgG як на 1-2 добу, так і при повторному обстеженні. Низькі рівні IgA та їх зниження в динаміці спостереження свідчить про порушення імунного захисту слизових оболонок, що може обумовлювати знижений опір до респіраторно-вірусних інфекцій в подальшому.

За отриманими нами даними, фагоцитарний індекс як на 1-2 добу, так і на 5-7 добу суттєво не відрізнявся у дітей основних груп, а відносно показника дітей групи контролю зниження не перевищувало 15% (рис. 3).

У той же час, як видно з рис. 3, фагоцитарна активність у дітей основних груп на 1-2 добу життя була суттєво знижена відносно показника групи контролю ($p < 0,05$). Якщо у дітей першої групи значення показника на 5-7 добу піднялось вище значень у дітей контрольної групи, що свідчить про позитивний перебіг інфекційного процесу, то у дітей 2 групи його значення хоча і підвищилось, але залишалось зниженим відносно показника дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Зниження фагоцитарної активності виявлене нами у дітей основних груп, особливо виражене у новонароджених 2 групи, яке зберігається в динаміці дослідження, за механізмом зворотного зв'язку, обумовлює недостатність імунної відповіді у цих дітей.

Таблиця 2

Результати дослідження основних показників гуморального імунітету, г/л

Показ-ник	Група обстежених					
	1		2		Контроль	
	1-2 доба	5-7 доба	1-2 доба	5-7 доба	1-2 доба	5-7 доба
IgG	(8,5±0,3)*	8,5±0,9	(7,2±0,7)*	(7,6±0,6)*	8,8±0,2	9,1±0,2
IgA	(0,08±0,16)*	(0,04±0,02)*	(0,10±0,06)*	(0,03±0,02)*	0,2±0,05	0,2±0,03

Примітки. * – різниця достовірна відносно показників дітей групи контролю ($p < 0,05$);

– різниця достовірна відносно показників дітей 1 групи ($p < 0,05$).

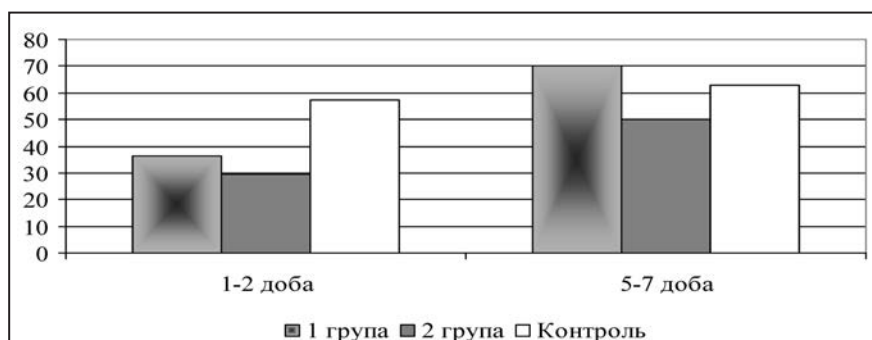


Рисунок 3 – Фагоцитарна активність у дітей з пневмонією, %

Запальні процеси регулюються інтерлейкінами. ІЛ-6 є одним з найважливіших медіаторів гострої фази запалення. ІЛ-8 володіє значними прозапальними властивостями, його основна функція забезпечити хемотаксис в зону запалення різних типів клітин: нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів та інших. Для поглибленого вивчення стану імунітету у обстежених дітей досліджували цитокіновий профіль на підставі визначення рівнів прозапальних інтерлейкінів ІЛ- 6, ІЛ-8 (табл. 3).

Концентрація ІЛ-6 та ІЛ-8 у новонароджених з пневмонією 1 групи була підвищеною порівняно з контролем, що свідчить за адекватну запальну реакцію у переважної більшості (81,1 %) дітей цієї групи. При цьому, у дітей 2 групи, не дивлячись на тенденцію до підвищення, яку можна відмітити при аналізі середніх значень рівнів досліджуваних цитокінів, у 18,9% новонароджених мало місце не суттєве зниження рівня показників, а різке їх підвищення – у 13,2%.

Таким чином, проведений аналіз імунного статусу в дітей з пневмонією дозволив виявити два типи імунної відповіді (схематичне зображення представлено на рис. 4): гіперімунна (тимомегалія, підвищення співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, посилення активності фагоцитозу, підвищення рівнів прозапальних цитокінів) та гіпоімунна (гіпоплазія тимусу, зниження співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, активності фагоцитозу, зменшення рівнів ІgG та ІgA, інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-8).

Гіперімунний тип відповіді частіше зустрічався у дітей 1 групи, гіперімунна реакція має пошкоджуючий вплив та тканини, особливо на структури ЦНС, та має транзиторний характер. У той же час, у новонароджених 2 групи більш часто відмічався гіпоімунний тип реакції, який ускладнює перебіг інфекційного процесу, призводить до більш вираженого токсичного та гіпоксичного ураження ЦНС.

Таблиця 3

Концентрація прозапальних цитокінів у крові новонароджених з пневмонією в ранньому неонатальному періоді, пкг/мл

Показник	Значення показника по групах обстежених		
	1	2	Контрольна
ІЛ-6	(20,4±1,8)*	18,82±4,3	15,02±1,74
ІЛ-8	(19,9±1,9)*	17,15±3,8	13,16±1,20

Примітка. * – Різниця достовірна відносно показника новонароджених контрольної групи, (p<0,05).

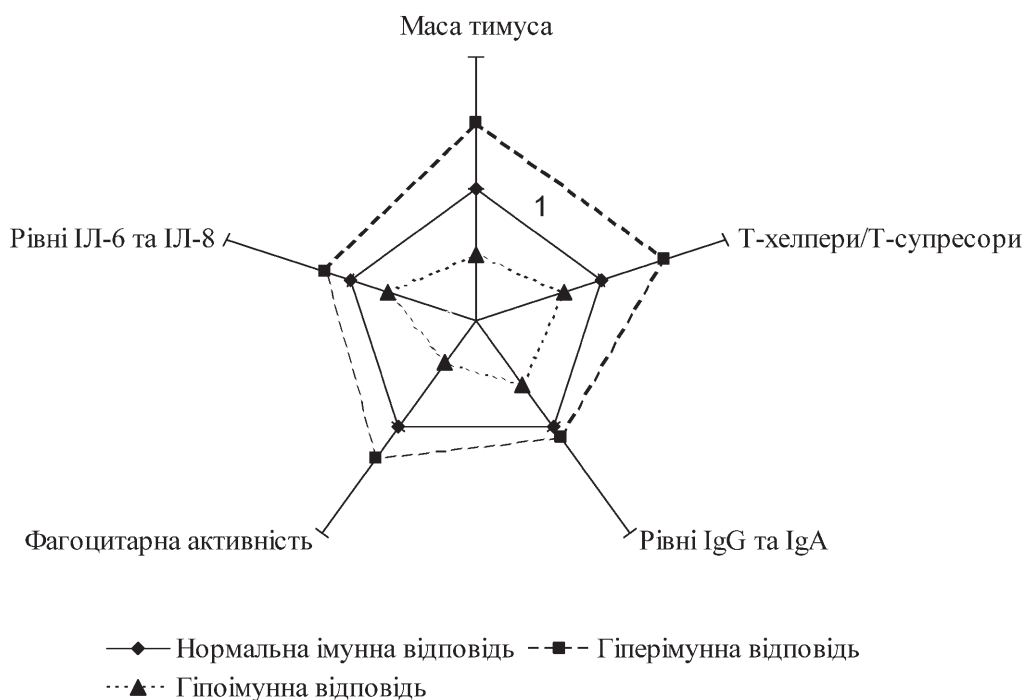


Рисунок 4 – Схематичне зображення 2-х типів порушення імунної відповіді, виявлених у дітей з пневмоніями (значення показників дітей контрольної групи умовно прийняті за одиницю).

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз імунного статусу у дітей з пневмонією дозволив виявити два типи імунної відповіді: гіперімунна та гіпоімунна.

1. Гіперімунний тип відповіді частіше зустрічається у дітей, порушення ЦНС у яких мають незначний транзиторний характер.

2. Гіпоімунний тип реакції, який ускладнює перебіг інфекційного процесу, призводить до більш суттєвого токсичного та гіпоксичного навантаження організму, що спричиняє більш виражені тривалі порушення ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заплатникова, А. Л. Внутриутробная инфекция: диагностика, лечение, профилактика / А. Л. Заплатникова, Н. А. Коровина, М. Ю. Корнева, А. В. Чебуркин // Лечащий врач. 2005. – № 8. – С. 54-62.
2. Кицак, В. А. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных / В. А. Кицак. Новосибирск: Кольцово. – 2004. – 84 с.
3. Кривоустов С. П. Пневмония новорожденных: особенности диагностики и лечения / С. П. Кривоустов // Здоров'я України. – 2008. – № 18 / 1. – С. 32-33
4. Кузьменко Л. Г. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования / Л. Г. Кузьменко, К. Н. Семенихина, Л. Ю. Неижко // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 22-26.
5. Лесков В. П. Клиническая иммунология для врачей / В. П. Лесков. М.: Медицина, 2005. – 144 с.
6. Макаров, О. В. Современные представления о внутриутробной инфекции / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, А. Н. Таране // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 10-13.
7. Проблема інфекцій та антибактеріальної терапії у новонароджених / Шунько Є. С., Краснова Ю. Ю., Кончаковська Т. В., Лакша О. Т., Король О. Г. // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 9.
8. Размеры вилочковой железы у детей до 1 года (по данным ультразвукового исследования) / Дворяковский И. В., Астафьев А. Р., Марков В. А., Сугак А. В. // Эхография. – 2000. – Том 1. – № 1. – С. 60-63.

**ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ
ПНЕВМОНИЕЙ**

*Т. К. Знаменская, А. И. Жданович, Т. Н. Килимник,
В. О. Счастливая*

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

Резюме. Проведенный анализ иммунного статуса (УЗИ тимуса, исследования фагоцитарной активности, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов G и A, интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в крови) у 90 детей с врожденной пневмонией позволил выявить два типа иммунного ответа: гипериммунный и гипоиммунный. Гипериммунный тип ответа чаще встречался у детей, нарушения ЦНС у которых имели незначительный транзиторный характер. Гипоиммунный тип реакции, который осложняет течение инфекционного процесса, приводит к более выраженному токсическому и гипоксическому поражению ЦНС, отмечался значительно чаще у детей с более выраженными длительными нарушениями ЦНС.

Ключевые слова: новорожденный, врожденная пневмония, центральная нервная система, иммунитет, цитокины.

**FEATURES OF IMMUNE ANSWER
AT NEWBORNS WITH CONGENITAL
PNEUMONIA**

*T. K. Znamenskaya, A. I. Zhdanovich, T. N. Kilimnik,
V. O. Schastlivaya*

State Institution «Institute for Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology, of NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

The conducted analysis of immune status (ultrasonic of thymus, research of phagocytic activity, subpopulations of T- and B-lymphocyte, immunoglobulins G and A, interleukin-6 and interleukin-8 in blood) for 90 children with congenital pneumonia allowed to educe two types of immune answer: hyperimmune and hypoimmune. Hyperimmune type of answer more often met for children, violations of CNS at that had insignificant transient character. Hypoimmune type of reaction, that complicates the flow of infectious process, results in more expressed toxic and hypoxic defeat of CNS marked considerably more often for children with more expressed protracted violations of CNS.

Key words: newborn, congenital pneumonia, central nervous system, immunity, cytokinins

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

УДК 616.24-053.31-085

С.П. ЛапонозЖитомирський обласний перинатальний
центр
(г. Житомир, Україна)**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТНОЙ
ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ НА БАЗЕ
ЖИТОМИРСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО
ЦЕНТРА****Ключевые слова:** новорожденный,
сурфактант, сурфактант-заместительная
терапия, Инфасурф.**Резюме:** Освещена роль сурфактант-заместительной терапии
в неонатологии. Приведены характеристики современных
сурфактантов. Показан опыт применения сурфактанта
Инфасурф у новорожденных с различной патологией.

Сурфактант-заместительная терапия занимает важное место в лечении РДС, хотя сурфактанты вошли в практику сравнительно недавно (рис. 1) [12]. Сурфактант-заместительная терапия значительно снижает риск развития РДС и летальность у маловесных новорожденных и остается ключевым фактором успеха в их лечении [15,18]. Указанные на рисунке 1 методы лечения значительно улучшили 50 % выживание новорожденных. Основные вопросы сурфактант-заместительной терапии достаточно хорошо изучены. В частности не вызывает споров дозировка сурфактанта, преимущество природных сурфактантов перед синтетическими, предпочтение профилактического введения сурфактанта по сравнению с ситуацией манифестирующего РДС и т. д. [9,27]. Однако продолжают исследования, направленные на поиск лучшего сурфактанта. Если принять во внимание значительное количество факторов, влияющих на выживаемость новорожденных с РДС, а также тот факт, что сурфактант-заместительная терапия является всего лишь одним из этих факторов, то неудивительно, что в исследованиях, проводимых в развитых странах, на фоне высококачественной вентиляции легких, ухода, питания, антибактериальной терапии и пр., результаты лечения новорожденных с РДС всегда достаточно хороши, независимо от использованного сурфактанта. Поэтому и нет ответа на вопрос, какой сурфактант лучше, хотя с начала 80-х годов для выявления лучшего сурфактанта было проведено большое количество качественных рандомизированных исследований и их метаанализов [24]. И хотя четкого ответа ученые не получили, в результате этих исследований были разработаны практические руководства по лечению РДС новорожденных в таких странах, как Великобритания [4], США [27], Канада [11], и в Европе [9].

© С.П. Лапоноз



Рис. 1. Динамика 50 % выживания новорожденных в XX веке и сопоставление с методами лечения новорожденных

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФАСУРФА

Технология производства и качественный состав современных сурфактантов представлены в таблице 1.

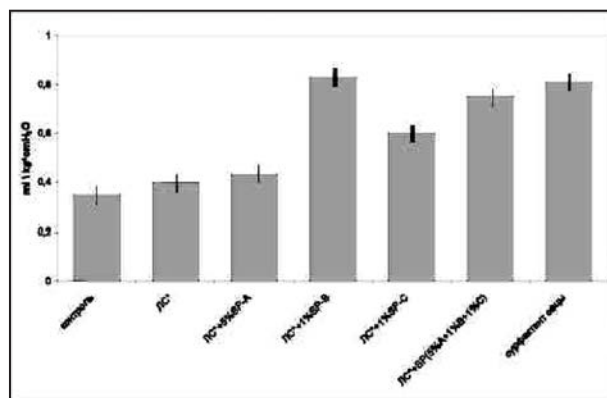


Рис. 2. Изменение податливости (compliance) легких кроликов в зависимости от состава сурфактантной смеси [25]: ЛС – липиды сурфактанта, лишённые апопротеинов

Таблица 1

№	Название препарата генерическое	Торговая ямарка	Состав препарата	Технология получения	Производитель
Натуральные сурфактанты (содержащие белки)					
1	Сурфактант амниотической жидкости		Натуральные липиды, SP-A, SP-B, SP-C, SP-D	Амниотическая жидкость человека	
2	Берактант	Сурванта	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Измельченные легкие крупного рогатого скота	Abbott Laboratories (США)
3	Экстракт липидов крупного рогатого скота	BLES (Bovine Lipid Extract Surfactant)	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Лаваж легких крупного рогатого скота	BLES Biochem (Канада)
4	Кальфактант	Инфасурф	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Лаваж легких телят	Forest Laboratories (США)
5	HL-10		Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Измельченные легкие свиньи	Leo Pharmaceuticals (Дания)
6	Порактант альфа	Куросурф	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Измельченные легкие свиньи	Chiesi Pharmaceuticals (Италия)
7	SF-R11	Альвеофакт	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Лаваж легких крупного рогатого скота	Boehringer Ingelheim (Германия)
8	Сурфактант-ТА	Сурфактен	Натуральные липиды, SP-B, SP-C	Измельченные легкие крупного рогатого скота	Mitsubishi Pharma Corp (Япония)
Синтетические сурфактанты (с добавлением белка)					
9	Синапультид	Сурфаксин	DPPC, POPG, PA, KL-4		Discovery Laboratories (США)
10	Лузупультид	Вентикут	DPPC, POPG, PA, rh SP-C		ВУК Pharm (Германия)
Несодержащие белок					
11	Пумактант	ALEC	DPPC, PG		Britania Pharm (Великобритания)
12	Колфосцерил	Эксосурф	DPPC, гексадеканол		Glaxo Wellcome (США)

Примечание: * DPPC – дипальмитоилфосфатидилхолин, PA – пальмитиновая кислота, PG – фосфатидилглицерол, POPG – пальмитоилолеоилфосфатидилглицерол, rhSP-C – рекомбинантный SP-C человека, SP-A – сурфактантный протеин А, SP-B – сурфактантный протеин В, SP-C – сурфактантный протеин С, SP-D – сурфактантный протеин D.

Как следует из таблицы 1, Инфасурф – сурфактант, производимый в США методом лаваж (отмывания) легких телят, т. е. легочная ткань не повреждается, и препарат не содержит гидрофильных элементов разрушенных клеток и клеточных мембран. Полученный по этой технологии Инфасурф содержит только гидрофобные вещества: фос-фолипиды, нейтральные липиды, жирные кислоты, а также сурфактант-ассоциированные пептиды SP-B и SP-C.

В отличие от препаратов, получаемых путем измельчения ткани легких (Сурванта, Куросурф, Неосурф), Инфасурф не содержит компонентов разрушенной легочной ткани. Такой состав позволяет Инфасурфу иметь низкую вязкость, хорошую устойчивость к ингибирующему воздействию различных медиаторов воспаления, не требует согревания перед применением.

Относительно возможности заражения вирусом губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота следует сказать, что риск заражения этим вирусом через Инфасурф отсутствует, т. к. для

производства Инфасурфа используются телята, выращенные в стране, которая не эндемична по этому заболеванию (США) [1].

Надежность, эффективность и безопасность Инфасурфа подтверждена большим количеством исследований, а также значительным числом пациентов, у которых применяли этот сурфактант. Наибольшее количество исследований Инфасурфа пришлось на 1985-1998 гг. За этот период было проведено 12 больших исследований, включавших в себя от 200 до 10 000 пациентов. Общее количество детей, вовлеченных в эти исследования, составило более 18 000 человек. Такой объем исследований позволил всесторонне изучить Инфасурф, доказать его клиническую эффективность и приобрести большой опыт применения у новорожденных всех весовых категорий с РДС.

Количественный состав сурфактантов. Основные действующие вещества любого сурфактанта:

- дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC);
- сурфактант-ассоциированные белки В и С, называемые апопротеинами (SP-B, SP-C).

DPPC является главным компонентом сурфактанта, обеспечивающим снижение поверхностного натяжения. Он хорошо удерживает поверхностное натяжение на низком уровне в статическом состоянии соприкасаемых поверхностей благодаря довольно большой жесткости своей молекулярной структуры. Но из-за этой же большой жесткости DPPC медленно реагирует на движение соприкасаемых поверхностей, которые он выстилает, и поэтому с началом движения этих поверхностей (что происходит

в легких ребенка с началом дыхания после рождения) поверхностное натяжение между ними быстро увеличивается, несмотря на присутствие DPPC. Картина меняется в присутствии SP-B, который снижает жесткость структуры DPPC, делает ее более мобильной, после чего молекулы DPPC смещаются синхронно с соприкасаемыми поверхностями, обеспечивая низкий уровень поверхностного натяжения между ними. SP-C также модулирует активность DPPC, но в меньшей степени, чем это делает SP-B.

Таблица 2

Название сурфактанта	Наличие одобрения в FDA и доступность	Технология производства и состав	Концентрация фосфолипидов (мг/мл)	Доля DPPC в фосфолипидах (%)	Дозировка фосфолипидов (мг/кг)	Объем введения (мл/кг)
<i>Натуральные</i>						
Survanta®	июль 1991, доступен	Экстракт из измельченных легких крупного рогатого скота, с добавлением DPPC, TPG и PA	25 мг/мл	50 %	100 мг/кг	4 мл/кг
Intasurf	июль 1991, доступен	Лаваж легких телят	35 мг/мл	74 %	105 мг/кг	3 мл/кг
Curosurt®	ноябрь 1999, доступен	Экстракт из измельченных легких свиньи	80 мг/мл	70 %	200 мг/кг, затем 100 мг/кг	2,5мл/кгзатем 1,25 мл/кг
<i>Синтетические</i>						
Colfosceril (Exosurf®)	Август 1990, доступен	DPPC, hexadecanol, tyloxapol	13,5 мг/мл почти 100% 67,5 мг/кг 5 мл/кг			

Примечания: DPPC – димальмитоилфосфатидилглицерол, TPG – трипальмитоилглицерол, PA – пальмитиновая кислота, PG – фосфатидилглицерол, FDA – USA Food and Drug Administration

Таблица 3

Количество DPPC, получаемое ребенком массой 1000 г при использовании сурфактанта в профилактической дозе*

Название сурфактанта	Профилактическая доза сурфактанта по фосфолипидам, мг/кг	Доля DPPC в фосфолипидах [24], %	Содержание DPPC в профилактической дозе сурфактанта для ребенка массой 1000 г, мг
Инфасурф	105	74 %	77 мг
Куросурф	100	70 %	70 мг
Неосурф	100	неизвестно	неизвестно
Сурванта	100	50 %	50 мг

Примечание: * – в таблицах 3 и 4 использована одинаковая доза сурфактанта – 100 мг/кг, т.к. для большинства препаратов она является одновременно как лечебной, так и профилактической. Только у Куросурфа лечебная доза отличается от профилактической и составляет 200 мг/кг. Использование препарата в этой дозе повышает эффективность, но и удваивает стоимость вводимого препарата.

Таблица 4

Количество SP-B, получаемое ребенком массой 1000 г при использовании сурфактанта в профилактической дозе*

Название сурфактанта	Профилактическая доза Сурфактанта по фосфолипидам, мг/кг	Количество раствора, содержащее профилактическую дозу сурфактанта для ребенка массой 1000 г, мл	Содержание SP-B в 1 мл препарата, мкг	Содержание SP-B в профилактической дозе сурфактанта для ребенка массой 1000 г, мкг
Инфасурф	105	3 мл	260	780 мкг
Куросурф	100	1,25 мл	300	375 мкг
Неосурф	100	4 мл	неизвестно	неизвестно
Сурванта	100	4 мл	7	28 мкг

Таблица 5

Содержание активных субстанций, а также соотношение SP-B/DPPC в различных сурфактантах

Сурфактант	Содержание фосфолипидов в 1 мл, мг	Доля DPPC в фосфолипидах' % [24]	1 мл, мг	Содержание SP-B в 1 мл, мкг	Доля SP-B в DPPC, %
Инфасурф	35	74	25,9	260	1,0
Куросурф	80	70	56	300	0,5
Неосурф	25	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Сурванта	25	50	12,5	7	0,1

Значимость обоих апопротеинов для снижения поверхностного натяжения доказана как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [21,26]. При этом содержание SP-B является определяющим [21,23,26], что представлено на рисунке 2, на котором видно, что максимальная податливость легких наблюдалась при максимальной концентрации SP-B.

Различия наиболее важных для нас сурфактантов по основным действующим веществам и вводимому объему представлены в таблице 2.

Согласно последним исследованиям, содержание DPPC, а также апопротеинов SP-B и SP-C, является более важными характеристиками сурфактанта, чем общее содержание фосфолипидов. Содержание указанных субстанций представлено в таблицах 3 и 4, в которых Инфасурф сравнивается с сурфактантами, применяемыми в Украине, а также с Сурвантой как ведущим препаратом на американском рынке. Для удобства восприятия сравнение приведено на примере расчетов для ребенка массой 1000 г.

Как видно из таблицы 3, наибольшее количество DPPC ребенок получает при применении Инфасурфа и Куросурфа.

Как видно из таблицы 4, наибольшее количество SP-B ребенок получает при применении Инфасурфа.

Если сравнивать сурфактанты не просто по содержанию в них основных действующих веществ, а по относительному содержанию (доле) SP-B в DPPC, то разница между сурфактантами станет еще более заметной (табл. 5). Как видно из таблицы 5, Инфасурф имеет самое большое относительное содержание SP-B.

Дозировка Инфасурфа, объем введения и сомнения, которые могут возникнуть по поводу «большого» объема его введения – 3 мл/кг. Проведенные исследования, как экспериментальные, так и клинические, показали, что введение сурфактанта в объеме от 2,5 мл/кг до 4 мл/кг вполне приемлемо у новорожденных даже с весом 600 г [6,16,27]. Причем, как показали исследования, указанные объемы сурфактанта нужно вводить болюсно, и не прибегать к медленной инфузии.

При этом важно, что ни положение тела, ни вводимый объем, ни количество порций,

на которое разбито введение, не имеют влияния на клинический исход лечения [27].

Если же в проанализированных исследованиях не делать акцент на объемах, в которых вводился сурфактант, а оценить распределение введенного сурфактанта в легких в зависимости от времени и метода введения, то разница получается значительной.

Исследования с³Н-холин- и ¹⁴С пальмитат-меченным DPPC показали, что при введении дозы сурфактанта 4 мл/кг в виде 2-х или 4-х частей распределение сурфактанта было гомогенным (42,5% и 42,1% частей легких имели содержание сурфактанта, соответствовавшее среднему по всему легкому), в отличие от инфузионного введения, при котором распределение сурфактанта было далеко не гомогенным: сурфактант скапливался в верхних долях и только 7,3% частей легкого имели содержание сурфактанта, равное среднему по всему легкому [8,17].

Содержание SP-B в Инфасурфе, и что это дает клиницисту

Как видно из таблиц 3 и 4, при использовании Инфа-сурфа пациент получает наибольшее количество DPPC и SP-B по сравнению с другими сурфактантами. Основная задача сурфактантного протеина В (SP-B) – поддержание такого свойства DPPC и сурфактанта в целом, как снижение поверхностного натяжения [10,19]. Кроме того, показано, что концентрация апопротеинов влияет на устойчивость сурфактанта к ингибирующему влиянию медиаторов воспаления и даже тормозит синтез цитокинов альвеолярными макрофагами [13,20]. Установлено также, что отсутствие SP-B приводит к тяжелой патологии легких даже у доношенных детей [2,5,14], а увеличение концентрации SP-B в сурфактантной смеси приводит к улучшению податливости легких: легкие начинают раскрываться на меньшем давлении, раздуваются до большего объема и удерживают больший объем на выдохе [22].

Устойчивость Инфасурфа к ингибированию некоторыми медиаторами воспаления.

Как выяснилось в эксперименте, натуральные и синтетические сурфактанты, используемые для лечения РДС, имеют разную устойчивость

к ингибирующему действию белков плазмы (фибриноген, альбумин и гемоглобин) [20].

Инфасурф и Альвеофакт, производимые методом отмывания легких, показали высокую устойчивость к ингибирующему действию фибриногена, альбумина и гемоглобина. В то время как Куросурф и Сурванта, которые экстрагируются из измельченной ткани легких, значительно ингибировались названными белками плазмы (рис. 3-6: PLM-CB на рисунках означает синтетическую смесь фосфолипидов, дополненную 2% рекомбинантным SP-C и 1% натуральным SP-B). Это объясняют различиями в составе сурфактантов:

- наличие в Инфасурфе и Альвеофакте более высокой концентрации SP-B и SP-C;
- отсутствие в Инфасурфе и Альвеофакте компонентов разрушенной легочной ткани, которые могут присутствовать в Куросурфе и Сурванте, производимых методом измельчения легких.

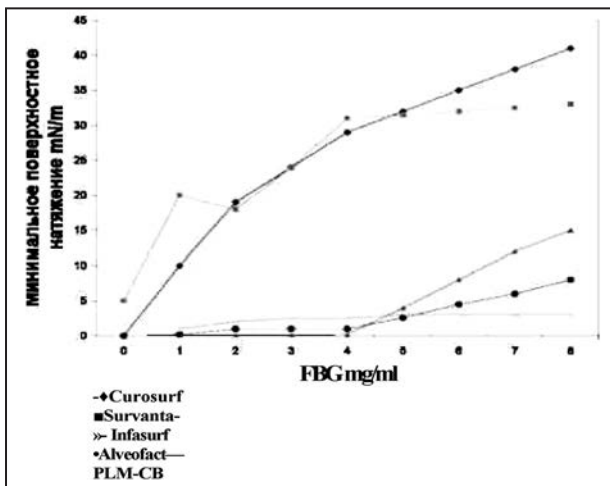


Рис. 3. Дозозависимое влияние фибриногена (FBG) на способность различных сурфактантов снижать поверхностное натяжение [20]

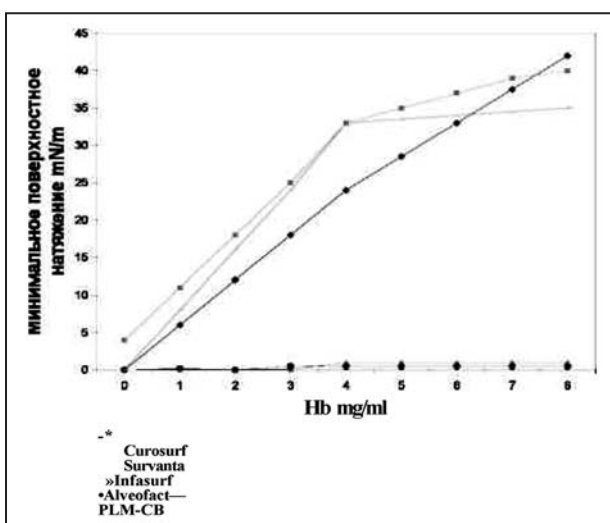


Рис. 4. Дозозависимое влияние гемоглобина (Hb) на способность различных сурфактантов снижать поверхностное натяжение [20]

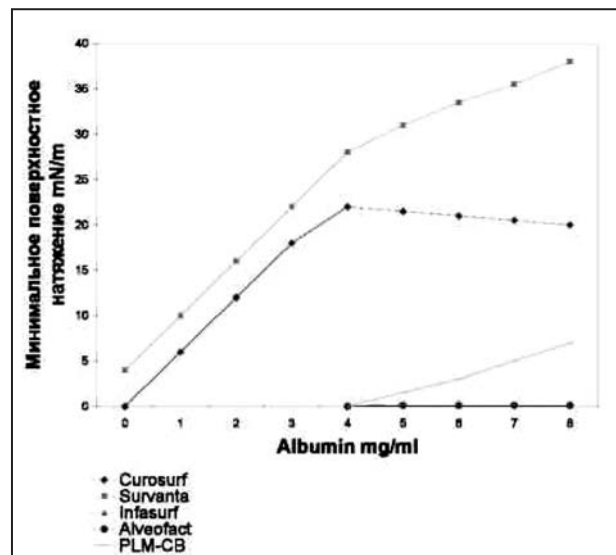


Рис. 5. Дозозависимое влияние альбумина (Alb) на способность различных сурфактантов снижать поверхностное натяжение [20]

Как видно на рисунках 3-6, поверхностное натяжение Куросурфа и Сурванты дозозависимо ингибировалось следующим образом: фибриногеном > гемоглобином > альбумином с потерей активности при соотношении протеин/сурфактант выше 1:1. В отличие от них, Инфасурф и Альвеофакт фибриногеном ингибировались умеренно и не ингибировались гемоглобином и альбумином, вплоть до соотношения протеин/сурфактант 2:1.

Необходимо отметить, что значимость SP-B для эффективного действия сурфактанта не просто доказана, но уже используется для создания новых синтетических сурфактантов, которые лишены каких-либо веществ животного происхождения [7]. Такие препараты, наверное, более безопасны с точки зрения белковой нагрузки новорожденного, но для обеспечения высокой эффективности синтетических сурфактантов их обогащают упомянутым SP-B.

Клиническая эффективность Инфасурфа. Как было показано выше, клиническая эффективность Инфасурфа доказана на большом количестве исследований. В этом разделе мы акцентируем внимание на:

- значительной эффективности профилактического введения Инфасурфа по сравнению с лечебным введением;
- возможности дифференцированного подхода к применению Инфасурфа в зависимости от тяжести РДС;
- возможности снижения летальности от РДС при использовании Инфасурфа.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФАСУРФА

С января 2010 г. в нашем отделении впервые на Украине начали использовать сурфактант Ин-

фасурф, до 2010 г. нами применялся Куросурф. На сегодняшний день отделение имеет возможность работать двумя сурфактантами: инфасурф и курсурф. За этот период времени структура штата сотрудников отделения, аппаратно-техническая база не изменялись, и это позволило сконцентрировать внимание на особенностях введения нового сурфактанта.

Одна из первых особенностей – относительно большой объем введения препарата. Следуя указаниям инструкции, мы вводили препарат в объеме от 0,75 до 1,5 мл на 1 кг веса за 2-4 приема. Введение препарата сопровождалось прогнозируемыми изменениями гемодинамики, параметров

вентиляции, аналогичными другим сурфактантам, применяемым в нашем отделении. В подавляющем большинстве случаев данные нарушения были транзиторными, не требовали радикальной коррекции и были непродолжительными.

Другой особенностью препарата явилось то, что лечебная и профилактическая доза составляла 100 мг/кг. В связи с этим тактика введения препарата для профилактики и лечения практически не отличалась.

Крайне редко, при прогрессировании РДСН, приходилось повторно вводить Инфасурф.

Далее мы проанализируем основные показатели работы нашего отделения за период 2009-2011 года.

Таблица № 1

Сравнительная характеристика новорожденных с учетом летальности за 2011, 2010 и 2009 года

Показатель	2011 год	2010 год	2009 год
Пролечено больных	257	238	253
Переведены в детскую областную больницу:			
- ОИТН	168-65,4%	180-75,6%	193-76,3%
- отделение педиатрии недоношенных	42-16,3%	43-18,1%	34-13,4%
- отделение патологии новорожденных	109-42,4%	127-53,4%	130-51,4%
Переведены на совместное пребывание	17-6,6%	10-4,2%	21-8,3%
Перевод в Киев и другие учреждения	65-25,3%	33-13,9%	34-13,4%
Летальность:	2-0,8%	3-1,3%	3-1,2%
- доношенных	22-8,7%	22-9,2%	23-9,1%
- недоношенных	7-31,8%	3-13,6%	6-26,1%
Ранняя неонатальная	15-68,2%	19-86,4%	17-73,9%
Перинатальная	3,9‰	4,0‰	3,2‰
Младенческая	8,1‰	11,2‰	9,6‰
Мертворождаемость	5,0‰	5,2‰	5,3‰
	4,1‰	7,2‰	6,4‰

Таблица № 2

Респираторная терапия в ОИТН

Показатель	2011 год	2010 год	2009 год
Общее количество детей на ИВЛ (включая CMV, HFVO, CPAP)	178-69,3%	158-66,4%	142-56,1%
Общее количество детей на CMV	74-41,6%	65-41,1%	76-30,0%
- доношенных	34-45,9%	10-15,4%	26-34,2%
- недоношенных	40-54,1%	55-84,6%	50-65,8%
Летальность детей в данной группе			
- доношенных	7-3,9%	3-1,9%	6-7,9%
- недоношенных	15-8,4%	19-12,0%	17-92,1%
Общее количество детей на CPAP	76-42,7%	74-46,8%	45-17,8%
- доношенных	5-6,6%	4-5,4%	1-2,2%
- недоношенных	71-93,4%	70-94,6%	44-88,8%
Летальность	0	0	0
Соотношение ИВЛ\CPAP	74\76 (1:0,97)	65\74 (1:1)	76\45 (1:1,7)
Общее количество детей на HFVO	28-15,7%	19-12,0%	21-8,3%
- доношенных	13-46,4%	2-10,5%	6-28,6%
- недоношенных	15-53,6%	17-89,5%	15-71,4%
Летальность	4 (2,2%)	10 (6,3%)	
- доношенных	1-25,0%	1-10,0%	1-4,5%
- недоношенных	3-75,0%	9-90,0%	8-38,1%

Таблиця № 3

Респираторная терапия в ОИТН в сравнении с общим количеством детей

Респираторная терапия	2011 год	2010 год	2009 год
Общее количество детей ОИТН	257	238	253
Общее количество детей на ИВЛ (CMV, HFVO, CPAP)	1:2	1:2	1:2
Общее количество детей на CMV	1:3	1:4	1:4
Общее количество детей на CPAP	1:3	1:3	1:3
Общее количество детей на HFVO	1:9	1:13	

Проведение качественной сурфактантной терапии недоношенным детям (таблица № 4) позволяет отделению на протяжении 3-х лет удерживать показатель ранней неонатальной летальности в пределах 3,2‰ (2009 год) до 3,9‰ (2011 год).

Большинство новорожденных, которым проводилась сурфактантная терапия – дети весовой категории от 500 до 2000 граммов, эти тенденции удерживаются на протяжении 3-х последних лет (таблица № 5 и № 6).

Таблиця № 4

Сурфактантная терапия в ОИТН

Показатель	2011 год	2010 год	2009 год
Общее количество детей, получивших сурфактант	50-19,5% (1:5)	48-20,3% (1:5)	47-18,6%
Количество детей, от числа на ИВЛ	50-32,1%	48-30,3%	47-33,0%
Количество доз сурфактанта	73 (41+32)*	51 (47+4)*	60
Повторная исуфляция	11-22,0%	4-8,3%	8-17,0%
Летальность	13-26,0%	14-29,2%	13-27,7%
Летальность до 1 кг	3-23,1%	7-50,0%	9-52,9%

* 51 доза сурфактанта (47 доз инфасурфа и 4 дозы курсурфа) в 2010 году
73 дозы сурфактанта (1 доза инфасурфа и 32 дозы курсурфа) в 2011 году
В 2009 году все дети получили порактант α

Таблиця № 5

Весовые категории при поступлении в ОИТН и использование сурфактантной терапии в данной весовой категории

Весовые категории детей (г)	2011 год				2010 год				
	Общее кол-во	% от общего кол-ва	количество (сурфактант)	% введения	Общее кол-во	% от общего кол-ва	Кол-во (сурфактант)	% введения	P введения
500-749	1	0,39	1	100	4	1,7	2	50	0,8
750-999	10	3,9	9	90	11	4,6	10	91	0,5
1000-1499	36	8,2	21	58,3	44	18,5	22	50	0,4
1500-1999	54	21,0	10	18,5	71	29,8	11	15,5	0,8
2000-2499	58	22,6	7	12,1	42	17,7	2	4,8	0,37
2500-2999	38	14,8	1	2,6	27	11,4	1	3,7	0,6
3000-3499	24	9,3	1	4,2					

Таблиця № 6

Весовые категории при поступлении в отделение интенсивной терапии новорожденных и использование сурфактант-заместительной терапии в данной весовой категории

Весовые категории детей (г)	2010 год (сурфактант)				2009 год (порактант α)			
	Общее кол-во	% от общего кол-ва	количество (сурфактант)	% введения	Общее кол-во	% от общего кол-ва	количество (сурфактант)	% введения
500-749	4	1,7	2	50	11	4,3	9	81,8
750-999	11	4,6	10*	91	8	3,2	8	100
1000-1499	44	1,9	22*	50	45	17,8	17	37,8
1500-1999	71	29,8	11*	15,5	50	19,8	7	14
2000-2499	42	17,7	2	4,8	53	20,9	3	5,7
2500-2999	27	11,4	1	3,7	27	10,7	2	7,4
3000-3499					28	11,1	1	3,6

Примечание: * в весовой категории 750-999 грамм получили сурфактант порактант α, двое детей; в весовой категории 1000-1499 та 1500-1999 по одному новорожденному получили порактант α.

Анализируя сурфактантовую терапию в ОИТН за 3 текущих, необходимо отметить, что отделение работает по требованиям по проведению сурфактантной терапии согласно European Consensus Guideline son the Management of RDS in Preterm infant. Отмечается высокая степень летальности новорожденных в весовой категории до 750 грамм (таблица № 7, № 8). Также имеется

тенденция к уменьшению летальности новорожденных в весовой категории от 500 грамм до 999 грамм за 2009-2011 года ($p = 0,44$, тест Фишера).

Временной промежуток после рождения и проведения сурфактантной терапии: практически 70% новорожденным была проведена инстиляция сурфактанта в пределах от 1-й до 30-й минуты жизни (таблица № 9, та № 10).

Таблица № 7

Количество детей, которые получили сурфактантную терапию (кальфактант, порактант α) по весовым категориям, 2011 год

Весовые категории детей (г)	Курсурф				Инфасурф				Р количества	Р летальности
	кол-во	% От общ. кол-ва	Летальность		кол-во	% От общ. кол-ва	Летальность			
			кол-во	%			кол-во	%		
500-749	1	100	1	100	0	0	0	0		
750-999	8	80	1	12,5	1	10	1	100	0,01	0,01
1000-1499	11	30,6	2	18,2	9	25	5	55,6	0,76	0,2
1500-1999	3	5,6	1	33,3	6	11,1	0	0	0,45	0,7
2000-2499	2	3,4	1	50	5	8,6	0	0	0,49	0,53
2500-2999					1	2,6	1	100		
3000-3499					1	4,2	0	0		

(двое новорожденных получили сурфактантную терапию: инфасурф+курсорф, не входили в анализ)

Таблица № 8

Количество детей, которые получили сурфактантную терапию (кальфактант, порактант α) по весовым категориям в 2010 и 2009 годах.

Весовые категории детей (г)	2010 год (кальфактант)				2009 год (порактант α)			
	количество	%	летальность		количество	%	летальность	
			количество	%			количество	%
500-749	2	4,2	2	100	9	19,1	5	55,6
750-999	10*	20,8	5	50	8	17,0	4	50,0
1000-1499	22*	45,8	5	22,7	17	36,2	3	17,6
1500-1999	11*	22,9	2	18,2	7	14,9	1	14,3
2000-2499	2	4,2			3	6,4		
2500-2999	1	2,1			2	4,3		
3000-3499					1	2,1		

Примечание: * в весовой категории 750-999 грамм получили сурфактант порактант α, двое детей; в весовой категории 1000-1499 та 1500-1999 по одному новорожденному получили порактант α. Общее количество детей до 749 грамм составляет- 4 новорожденных. Количество детей, получившие сурфактант – 2. Двое новорожденных не получали сурфактантную терапию. Один ребенок с врожденной аномалией развития и второй с ВЖК III-й степени.

Таблица № 9

Количество детей, которые получили сурфактант с учетом временного промежутка после рождения, 2011 год

Весовые категории детей (г)	2011 год				До первого вдоха		30 мин. жизни		1 час жизни		До 12 часов жизни	
	Кол-во	% введения	Летальность		кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
			кол-во	%								
500-749	1	100	1	100	1	100						
750-999	10	90	2	20	4	40	4	40	1	10		
1000-1499	36	58,3	7	19,4	7	19,4	13	36,1	1	2,8	1	2,8
1500-1999	54	18,5	1	1,9			8	14,8			2	3,7
2000-2499	58	12,1	1	1,7			2	3,4			3	5,2
2500-2999	38	2,6	1	2,6							2	5,3
3000-3499	24	4,2									1	4,2

Таблица № 10

Количество детей, которые получили сурфактант с учетом временного промежутка после рождения, 2010 год

Весовые категории детей (г)	2010 год				До первого вдоха		30 мин. жизни		1 час жизни		12 часов жизни	
	Кол-во	%	Летальность		Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
			Кол-во	%								
500-749	2	4,2	2	100	1	50	1	50				
750-999	10	20,8	5	50	8	80	2	20				
1000-1499	22	45,8	5	22,7	6	27	13	59	2	9	1	5
1500-1999	11	22,9	2	18,2	2	18	6	55			3	27
2000-2499	2	4,2					1	50			1	50
2500-2999	1	2,1							1	100		
3000-3499												

В нозологической структуре летальности новорожденных до 1 кг доминирует РДС синдром и ВЖК (таблица № 11, 12, 13).

Отмечается значительное уменьшение ВЖК у младенцев весовой категории до 1 кг: в 2011 году отсутствуют и в 2010 году (40%), $p = 0,05$. Необходимо отметить тот факт, что большее количество детей этой группы в 2011 году получили курсурф. ВЖК у новорожденных весовой категории 1000-1499 в 2011 в сравнении с 2010 годом соста-

вило 13,9% и 11,4% соответственно, отсутствует существенная разница в частоте возникновения ВЖК у данной весовой категории ($p = 0,99$). Нет существенной разницы в 2011 году в сравнении с 2010 годом в частоте возникновения пневмотораксов: в весовой категории до 1 кг ($p = 0,5$) и весовой категории до 1,5 кг ($p = 0,8$). Не было замечено существенной разницы в частоте возникновения ЯНЭК и БЛД у младенцев весовой категории до 2 кг в 2011 в сравнении с 2010 годом.

Таблица № 11

Нозологическая структура умерших детей в зависимости от веса курсурф\инфасурф, 2011 год

Диагноз	Курсурф					инфасурф		
	500-750	750-999	1,0-1,5	1,5-2	2-2,5	750-999	1,0-1,5	2,5-2,9
РДС	1	1			1	1	1	
ВЖК			2				1	
Вр. пневмония							1	
Сепсис							1	1
Анемия							1	
ВАР				1				

Таблица № 12

Сопутствующая патология, возникшая во время проведения сурфактантной терапии от общего количества детей в данной весовой категории. 2011 год в сравнении с 2010 годом

Весовые категории детей (г)	Пневмоторакс		ВЖК		ЯНЭК		БЛД	
	2011 год	2010 год	2011 год	2010 год	2011 год	2010 год	2011 год	2010 год
500-749				2 (50,0%)				
750-999	1 (10%)	1 (9,1%)		4 (36,4%)	1 (10%)		1 (10%)	2 (9,1%)
1000-1499	1 (2,8%)	2 (4,5%)	5 (13,9%)	5 (11,4%)		2 (4,5%)	1 (2,8%)	1 (2,3%)
1500-1999		1 (1,4%)				1 (1,4%)		1 (1,4%)
2000-2499		1 (2,4%)						
2500-2999								
3000-3499			1 (4,2%)					

Таблица № 13

Сопутствующая патология, возникшая во время проведения сурфактантной терапии в 2010 и 2009 годах

Весовые категории детей (г)	Пневмоторакс		ВЖК		ЯНЭК		БЛД	
	2010 год	2009 год	2010 год	2009 год	2010 год	2009 год	2010 год	2009 год
500-749			2 (4,3 %)	5 (10,4 %)		1 (2,1 %)		1 (2,1 %)
750-999	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)	4 (8,5 %)	4 (8,5 %)		1 (2,1 %)	2 (4,3 %)	1 (2,1 %)
1000-1499	2 (4,3 %)	2 (4,2 %)	5 (10,6 %)	2 (4,2 %)	2 (4,3 %)	2 (4,2 %)	1 (2,1 %)	
1500-1999	1 (2,1 %)				1 (2,1 %)		1 (2,1 %)	
2000-2499								
2500-2999								
3000-3499								

На протяжении 2009-2011 годов в отделении интенсивной терапии новорожденных отмечается появление тенденции к уменьшению летальности новорожденных с экстремально низкой массой при рождении. Благодаря новейшим технологиям, которые отделение внедряет в жизнь, показатель

имеет тенденцию к уменьшению, но еще не статистически убедителен ($p = 0,42$, тест Фишера). Необходимы дальнейшие наработки в отношении уменьшения летальности детей с ЭНМТ, например, воплощение в жизнь методики неинвазивного введения сурфактанта.

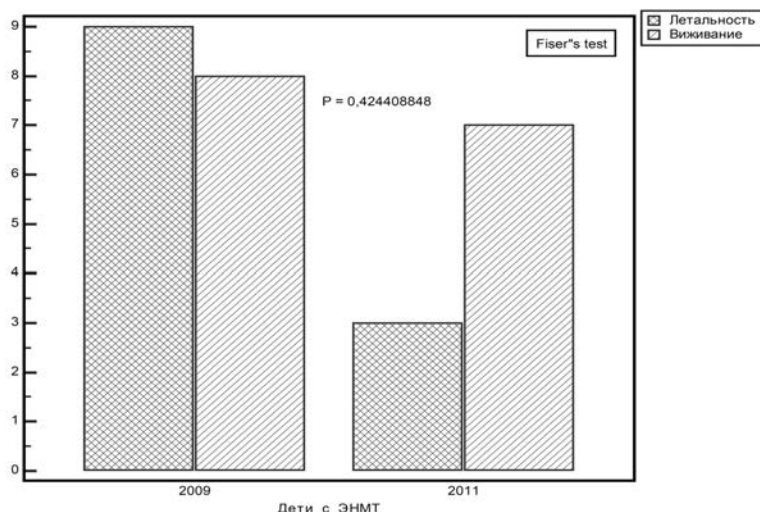


Рис. 1. Летальность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении 2009, 2011 гг.

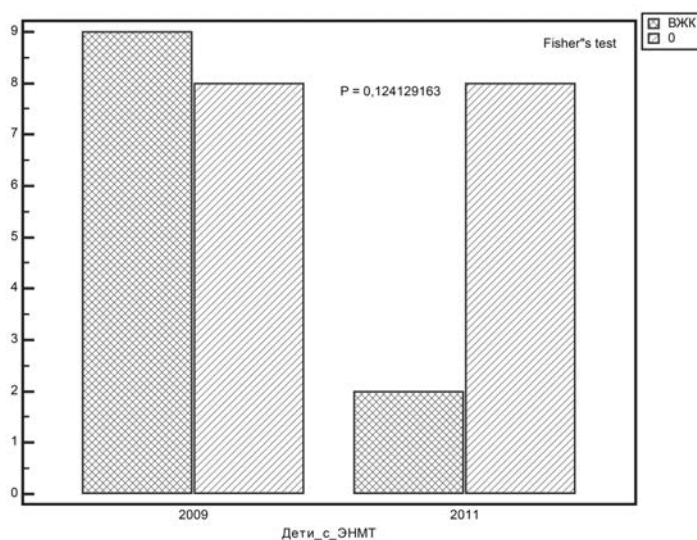


Рис. № 2. Сравнение частоты внутрижелудочкового кровоизлияния у детей с экстремально низкой массой при рождении 2009, 2011 гг.

Необходимо отметить, что частота ВЖК у детей с ЭНМТ имеет тенденцию к уменьшению ($p = 0,24$, тест Фишера).

Выводы

Как видно из приведенных выше статистических данных, существенной разницы относительно эффективности применения между Инфасурфом и Куросурфом не обнаружено.

Однако, обращает на себя внимание уменьшение частоты ВЖК при использовании куросурфа по сравнению с использованием инфасурфа в весовой категории детей до 1 кг. Большой объем Инфасурфа все-таки заставляет его не использовать в весовой категории детей до 750 грамм, а отдавать предпочтение Куросурфу.

Методика введения Инфасурфа не отличается от общепринятой методики введения сурфактантов.

От уже присутствующих в Украине сурфактантов Инфасурф отличает следующее:

технология производства (отмывание легких телят вместо измельчения легких свињи); высокое относительное содержание SP-B; повышенная устойчивость к ингибирующему действию некоторых медиаторов воспаления; большее количество DPPC и SP-B, получаемых ребенком.

Инфасурф снижает тяжесть РДС и летальность в определенных гестационных категориях новорожденных.

На основании вышеизложенного мы рекомендуем применять препарат Инфасурф для лечения и профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных в условиях специализированных неонатологических отделений.

По нашему мнению, улучшение показателей работы отделения объясняется, в первую очередь, соблюдением алгоритмов оказания медицинской помощи, повышением качества работы медицинского персонала и материально-технической базой отделения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сулима Е. Г. Новый сурфактант в Украине – Инфасурф (кальфактант) и его возможности в лечении РДС новорожденных / Е. Г. Сулима, Т. К. Знаменская // Совр. педиатрия. – 2009. – № 5 (27).
2. A mutation in the surfactant protein c gene associated with familial interstitial lung disease / Noguee L. M., Dunbar A. E., Wert S. E. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344 (8). – P. 573-579.
3. Acute respiratory Distress Syndrom – Vol. 179 / Executive Editor Claude Lenhart, edited by Michael A. Matthay. – Taylor & Francis e-library, 2005. – P. 471. – Access mode: <http://books.google.ru>. – Title from screen.
4. BAPM RDS / Surfactant Guidelines Group. Guidelines for good practice in the management of respiratory distress syndrome. (accessed 8 April 2009) Available from <http://www.bapm.org/media/documents/publications/rds.pdf>.
5. Brief report: Deficiency of pulmonary surfactant protein b in congenital alveolar proteinosis / Noguee L. M., de Mello D. E., Dehner L. P., Colten H. R. // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328 (6). – P. 406-410.
6. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome / Zola E. M., Gunkel J. H., Chan R. K. [et al.] // J. Pediatr. – 1993. – Mar. – Vol. 122 (3). – P. 453-9.
7. Curstedt T. New synthetic surfactant – how and when? / T. Curstedt, J. Johansson // Biol Neonate. – 2006. – Vol. 89. – P. 336-339.
8. Distribution of surfactant and ventilation in surfactant-treated preterm lambs / Ueda T., Ikegami M., Rider E. D., Jobe A. H. // J. Appl. Physiol. – 1994. – Vol. 76 (1). – P. 45-55.
9. European Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome / Sweet D., Bevilacqua G., Carnielli V. [et al.] // J. Perinat. Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 175-86.
10. Evolution of pulmonary surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome and paediatric lung diseases / Mazela J., Merritt T. A., Gadzinowski J., Sinha S. // Acta Paediatr. – 2006. – Vol. 95 (9). – P. 1036-1048.
11. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). Recommendations for neonatal surfactant therapy // J. Paediatr. Child Health. – 2005. – Vol. 10. – P. 109-16.
12. <http://www.ulss15.pd.it/eventi/Cogo.pdf> (Studio del surfactant nelpazi-ente con ARDS) 2007.
13. Immunosuppressive properties of surfactant in alveolar macrophage NR8383 / J. Kerecman1, S. B. Mustafa, M. M. Vasquez [et al.] // Inflamm. res. – 2008. – Vol. 57. – P. 118-125.
14. J. Wells Logan Fernando Animal-derived surfactants for the treatment and prevention of neonatal respiratory distress syndrome: summary of clinical trials / J. Wells Logan Fernando, R. Moya // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2009. – Vol. 5. – P. 251-260.
15. Jamie B. Warren Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome / Jamie B. Warren, JoDee M. Anderson // Neo Reviews. – 2009. – Vol. 10. – P. 351-361. – Access mode: <http://neoreviews.aappublications.org/cgi/content/full/neoreviews>. – Title from screen.
16. Low-Threshold Surfactant Retreatment For Neonatal Respiratory Distress Syndrome / Patrie John Kattwinkel, Barry T. Bloom, Paula Del-more [et al.] // Pediatrics. – 2000. – Vol. 106. – C. 282-288.
17. NeoReviews Vol.7 No.2 2006 e95 © 2006 American Academy of Pediatrics Pharmacology Review Why Surfactant Works for Respiratory Distress Syndrome Alan H. Jobe, MD, PhD*.
18. Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for perintraventricular haemorrhage in premature infants / Walti H., Paris-Llado J., Egberts J. [et al.] // Biol Neonate. – 2002. – Vol. 81 (3). – P. 182-187.
19. Sinha S. Surfactant for respiratory distress syndrome: Are there important clinical differences among preparations? / S. Sinha, F. Moya, S. M. Donn // Curr Opin Pediatr. – 2007. – Vol. 19 (2). – P. 150-4.
20. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations / Seeger W., Grube C., Gunther A., Schmidt R. // Eur Respir J. 1993. – Vol. 6. – P. 971-977.
21. Surfactant Protein Profile of Pulmonary Surfactant in Premature Infants / Philip L. Ballard, Jeffrey D. Merrill, Rodolfo I. Godinez [et al.] // Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 168. – P. 1123-1128.
22. Surfactant Protein-B Supplementation Improves In Vivo Function of a Modified Natural Surfactant / Mizuno, Katsumi, Ikegami [et al.] // Pediatric Research. – 1995. – Vol. 37 (3).
23. Surfactant with SP-B and SP-C Analogues Improves Lung Function in Surfactant-Deficient Rats / Frans J. Walther, Jos? M. Hernandez-Juviel, Pamela E. Mercado [et al.] // Biol Neonate. – 2002. – Vol. 82, № 3. – C. 181-187.
24. Sweet D. G. The use of surfactants in 2009 / D. G. Sweet, H. L. Halliday // Archives of Disease in Childhood – Education and Practice. – 2009. – Vol. 94. – P. 78-83.

25. Treatment responses to surfactants containing natural surfactant proteins in preterm rabbits / Rider E. D., Ikegami M., Whitsett J. A., Hull W. [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993 Mar. – Vol. 147 (3). – P. 669-76.
26. Weaver T. E. Function of surfactant proteins B and C. / T. E. Weaver, J. J. Conkright // *Annu Rev. Physiol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 555-578.
27. William A. Engle and the Committee on Fetus and Newborn, Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate / A. William // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 121. – P. 419-432.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ
У НОВОРОЖДЁННЫХ НА БАЗЕ ЖИТОМИРСКОГО
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА**

С. П. Лапоноз

**Житомирский областной перинатальный центр
(г. Житомир, Украина)**

Резюме. Освещена роль сурфактант-заместительной терапии в неонатологии. Приведены характеристики современных сурфактантов. Показан опыт применения сурфактанта Инфасурф у новорожденных с различной патологией.

Ключевые слова: новорожденный, сурфактант, сурфактант-заместительная терапия, Инфасурф.

**USE OF NEONATAL SURFACTANT
THERAPY BASED ON ZHYTOMYR
PERINATAL CENTER**

S. P. Laponog

**Zhytomyr Regional Perinatal Center
(Zhitomir, Ukraine)**

Summary. Highlight the role of surfactant replacement therapy in neonatology. The characteristics of modern surfactants presented. The experience of Infasurf surfactant in infants with different pathologies was shown.

Key words: newborn, surfactant, surfactant replacement therapy, Infasurf.

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

ДК 616.381-002-053.31-08

О. М. Горбатюк¹, І. О. Стаднік², Т. В. Мартинюк³ ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ПЕРИТОНІТАХ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика¹
(м. Київ, Україна);
Київська дитяча клінічна лікарня №1²
(м. Київ, Україна)
Волинське обласне дитяче територіальне
медичне об'єднання³
(м. Луцьк, Україна)

Ключові слова: новонароджені, первинний перитоніт, перфорації порожнистих органів, перфоративні перитоніти, лікування.

Резюме. В статті висвітлюються причини, патогенез, діагностика і результати лікування первинних і вторинних перитонітів у новонароджених. Обговорюються показання до консервативного лікування та різних видів хірургічних втручань при перитонітах у новонароджених. Проаналізовані власні результати лікування даного контингенту хворих.

Вступ

Запалення очеревини у новонароджених – одне з найзагрозливіших захворювань, що досить часто призводить до летальних наслідків. Причини розвитку перитоніту в новонароджених різноманітні. При первинному перитоніті інфікування черевної порожнини проходить гематогенним чи лімфогенним шляхом, найчастіше – на тлі пупкового сепсису. Вторинні перитоніти є наслідком запальних захворювань органів черевної порожнини або заочеревинного простору, перфорації кишкової стінки при некротичному ентероколіті, некрозу кишки у випадках защемленої пахвинної грижі, розриву інфікованих оболонок при омфалоцеле тощо. Успіхи дитячої хірургії й перинатології в останнє десятиріччя дозволили покращити виживання новонароджених з перитонітом [2,3,4,7].

Лікування первинних перитонітів проводиться за загальними правилами ведення септичних новонароджених. Оперативне втручання застосовується лише в тих випадках, коли консервативне лікування є неефективним і захворювання прогресує. Вторинні перитоніти новонароджених у переважній кількості випадків є показаннями до хірургічного втручання.

Перфоративний перитоніт новонароджених – це загрозливе ускладнення різних захворювань і вад розвитку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Так, причинами перфоративного перитоніту в новонароджених можуть бути:

- вади розвитку ШКТ;
- некротичний ентероколіт (НЕК);
- ізольовані (спонтанні) перфорації ШКТ;
- гострий перфоративний апендицит;
- гострий перфоративний дивертикуліт Меккеля;
- ятрогенні перфорації кишки тощо.

Однією з найчастіших причин перфоративних перитонітів у новонароджених є НЕК, який розвивається внаслідок порушення кровообігу в стінці кишки з виникненням геморагічного або септичного інфаркту на тлі дії кишкової мікрофлори (найчастіше – бактерій, інколи – вірусів). У період адаптації НЕК виникає у 0,25 % новонароджених, а в дітей, які потребують інтенсивної терапії – у 4,0 % випадків [1, 4, 6].

З урахуванням клінічних розбіжностей, патогенетичних механізмів і патоморфологічних особливостей розвитку перфорацій сьогодні ізольовані (або спонтанні, або локалізовані) перфорації ШКТ у новонароджених розглядаються як самостійна нозологічна форма [7].

Ятрогенні перфорації ШКТ у новонароджених виникають при технічних порушеннях виконання зондування, постановки очисних клізм, при інструментальних методах обстеження тощо, тобто механічна травма – це основна причина ятрогенної перфорації стінки порожнистого органу.

Летальність при перфоративних перитонітах новонароджених за даними різних авторів досягає 50-80 % і навіть 100 % у недоношених новонароджених з важкою супутньою патологією [3].

В останні роки має місце тенденція до збільшення кількості перфоративних перитонітів новонароджених, що робить проблему своєчасної діагностики і ефективного лікування даних пацієнтів актуальною і необхідною практичною охороні здоров'я.

Мета дослідження

Мета дослідження – ознайомлення дитячих хірургів з власним досвідом обстеження і лікування

новонароджених з перитонітами та його результатами, враховуючи складності діагностики, хірургічного лікування, а також можливість виникнення тяжких ускладнень і високу летальність.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основі роботи полягають результати обстеження, лікування та спостереження 79 новонароджених з перитонітами різної етіології за останні 5 років (2007-2011 рр.), серед яких у 20 (25,32%) новонароджених був діагностований первинний перитоніт, у 59 (74,68%) – вторинний перфоративний перитоніт. 53 дитини знаходились на обстеженні і лікуванні в Луцькій обласній дитячій лікарні, 26 пацієнтів – у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Київської дитячої клінічної лікарні № 1.

Гендерний розподіл пацієнтів виглядав наступним чином: хлопчиків – 52 (65,82%), дівчаток – 27 (34,18%), тобто мала місце приблизно двократна перевага хлопчиків відносно дівчаток. Доношених новонароджених було 31 (39,24%), недоношених – 48 (60,76%). Серед недоношених дітей 9 новонароджених (18,75%) мали дуже низьку масу тіла – 950-1450 г.

У більшості випадків вагітності у жінок були ускладнені та перебігали на тлі анемії, гестозу, хронічної серцево-судинної недостатності, нефропатії, інфекції, з ознаками хронічної плацентарної дисфункції тощо. До гіпоксії та ішемії кишечника внаслідок дистрес – синдрому плода призводили також тривалий безводний проміжок та відшарування плаценти.

Серед перинатальних факторів ризику щодо можливості виникнення перитоніту в новонароджених були: хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плоду, гостра гіпоксемія у пологах, асфіксія, пряма бактеріальна інвазія, тромбоемболія і вазоспазм внаслідок катетеризації пупкової вени, незрілість імунної системи тощо.

Специфічних діагностичних тестів перитоніту у новонароджених не існує. Діагностика даної патології має бути комплексною і містити:

- розгорнутий аналіз крові;
- визначення газів артеріальної крові;
- біохімічний аналіз крові: С-реактивний білок, електроліти крові, протеїнограма, печінкові та ниркові проби;
- дослідження калу на скриту кров;
- посіви крові;
- оглядова рентгенографія черевної порожнини;
- УЗД органів черевної порожнини;
- нейросонографія, ЕхоКГ.

Верифікація клінічного діагнозу проводилась з використанням морфологічних методів дослідження клінічних біоптатів видаленої кишки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Первинний перитоніт у пацієнтів розвивався на тлі пупкового сепсису. Першими проявами перитоніту були здуття живота, часті зригування або/та блювота, поступове падіння маси тіла. Мала місце затримка стільця або частий рідкий стілець. З часом симптоматика ставала більш виразною, наростали явища інтоксикації; живіт ставав більш здутим з виразною венною сіткою, передня черевна стінка була набряклою. На пальпацію дитина реагувала неспокоєм.

Для перфоративних перитонітів характерним було різке погіршення стану новонародженого, що проявлялось симптомами перитонеального шоку: в'ялістю, адинамією, іноді різким неспокоєм. З'являлась блювота з вмістом жовчі та/або кишковим вмістом. Шкіра у новонародженого була сірувато-блідою, сухою та холодною на дотик. Дихання часте, поверхнєве, стогнуче. Серцеві тони глухі, тахіаритмія. Живіт різко здутий, напружений, болісний при пальпації. Наростало напруження м'язів передньо – бокової стінки живота, мав місце її набряк і гіперемія, які розповсюджувались на статеві органи, промежину і навіть стегна. При перистальтиці відмічався тимпаніт, часто – зі зникненням печінкової тупості. Перистальтика не вислуховувалась або була дуже рідкою і в'ялою. Стілець і гази не відходили.

В аналізах крові були виявлені:

- лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво у 55 (69,62%) дітей, лейкопенія – у 22 (27,85%) дітей, нормальна кількість лейкоцитів – у 2 (2,53%) спостереженнях;
- метаболічний ацидоз, гіпоксемія – у всіх пацієнтів з перитонітами;
- гіперкаліємія внаслідок гемолізу еритроцитів – у 67 (84,81%) новонароджених, у 12 (15,19%) пацієнтів рівень калію був у межах норми;
- вміст скритої крові у калі – у 23 (29,11%) новонароджених;
- тромбоцитопенія – у 67 (84,81%) спостережень;
- позитивний результат посівів крові – в 39 (49,37%) випадків.

При рентгенографії черевної порожнини виявлялось нерівномірне газонаповнення різних відділів ШКТ, парез шлунку і кишечника, потовщена кишкова стінка як наслідок набряку і випоту між кишковими петлями, кишковий пневматоз. Ригідність кишечника стінок призводила до випрямлення контурів кишечних петель. Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини здійснювалась у прямій і боковій проекції, краще у вертикальному положенні дитини, при неможливості – в горизонтальному положенні.

Пневмоперитонеум – скупчення вільного газу в черевній порожнині, найчастіше під куполами діафрагми, незаперечно свідчив про перфорацію порожнистого органу. За рахунок гідроперитонеума затемнення черевної порожнини збільшувалось. Ефективність рентгенологічного методу дослідження в наших спостереженнях була високою, хибні результати були отримані тільки в 3 випадках, коли перфоративні отвори були прикриті кишковою стінкою сусідньої петлі або пасмом великого сальника.

При УЗД органів черевної порожнини була виявлена вільна рідина між кишечними петлями, яка має структуру дрібнодисперсної суміші або гетерогенного вмісту зниженої ехогенності. Перистальтика не визначалась. У деяких випадках можливим було виявлення аперистальтичної аваскулярної тонкостінної петлі кишки з рідинним вмістом у просвіті, що інтраопераційно відповідає інфаркту кишки з некрозом її стінки. Достовірна ехографічна діагностика пневмоперитонеума буває утрудненою, оскільки за допомогою ультразвуку складно диференціювати газ у вільній черевній порожнині від газу в аперистальтичних петлях кишки.

У 6 (7,6%) новонароджених при УЗД черевної порожнини були виявлені інфільтрати, до складу яких входили статичні кишкові петлі. Стан новонароджених з інфільтратами черевної порожнини залишався тяжким, мав місце застійний вміст шлунку; живіт здутий, інтоксикація зберігалась. Всі діти з інфільтратами черевної порожнини були прооперовані внаслідок абсцедування останніх.

Типова клінічна картина перфоративного перитоніту у новонароджених, як правило, не викликала діагностичних складнощів. При проведенні діагностичного пошуку особливу увагу приділяли виявленню і вивченню того захворювання у новонародженого, яке призвело до перитоніту.

У наших спостереженнях причиною перфоративних перитонітів у новонароджених були:

- I **Вроджена кишкова непрохідність** (обтураційна та странгуляційна) – у 13 дітей, що складало 22,03% від кількості пацієнтів з вторинним перитонітом. Серед них:
 - атрезія тонкої кишки – у 7 новонароджених;
 - атрезія товстої кишки – у 4 новонароджених;
 - заворот кишки – у 2 новонароджених.
- II. **Перфоративний НЕК** – у 32 (54,24%) новонароджених з вторинним перитонітом.
- III. **Ізольовані (спонтанні) перфорації ШКТ** – у 11 (18,64%) новонароджених.
- IV. **Гострий перфоративний апендицит** – у 1 (1,69%).
- V. **Ятрогенна перфорація прямої кишки** – у 1 (1,69%).

VI. **Гострий перфоративний дивертикуліт Меккеля** – у 1 (1,69%) новонародженого.

Перфорації ШКТ у новонароджених були інтра- і постнатальними. Серед наших клінічних спостережень у 15 (25,42%) дітей мали місце інтранатальні кишкові перфорації, у 44 (74,58%) новонароджених – постнатальні. Постнатальні перфорації ШКТ завжди супроводжувались розлитим фібринозно – гнійним та каловим перитонітом.

Клінічно і рентгенологічно у новонароджених з перфораціями ШКТ мала місце велика кількість вільного газу в черевній порожнині, що досить часто призводило до важких розладів дихання і порушень серцевої діяльності.

Більш сприятливою формою перитонеальних ускладнень у новонароджених був обмежений перитоніт, який спостерігався у 7 (8,86%) випадках від загальної кількості. У 4 дітей в черевній порожнині з'являвся щільний інфільтрат з чіткими контурами, помірно болючий. Потім інфільтрат нагноювався, загальний стан дитини погіршувався, аж до септичного.

За локалізацією перфорації ШКТ за нашими спостереженнями розподілялись наступним чином:

- перфорації шлунка – у 3 новонароджених;
- перфорації дванадцятипалої кишки – у 4 дітей;
- перфорації голодної кишки – у 13 новонароджених;
- перфорації здухвинної кишки – у 24 дітей;
- перфорації товстої кишки – у 12 пацієнтів;
- перфорації апендикса – у 1 пацієнта;
- перфорації дивертикула Меккеля – у 1 пацієнта;
- перфорації прямої кишки – у 1 клінічному спостереженні.

Тобто у 3 новонароджених (5,08%) перфорації були виявлені у шлунку, у 42 (71,19%) – на різних рівнях тонкої кишки, у 14 (23,73%) – на різних рівнях товстої кишки.

У 24 новонароджених із 59 досліджуваних, що склало 40,68%, ураження кишки були обширними, із залученням у патологічний процес великих площ стінок порожнистих органів: у 16 новонароджених мали місце обширні ураження здухвинної кишки, у 8 – товстої кишки.

З урахуванням клінічних розбіжностей, етіопатогенетичних механізмів та патоморфологічних особливостей розвитку перфорацій сьогодні ізольовані (або спонтанні, або локалізовані) перфорації ШКТ у новонароджених більшістю клініцистів розглядаються як самостійна нозологічна одиниця. За нашими даними, клінічними розбіжностями між ізольованими перфораціями кишки і перфоративними НЕК були:

1. Менший середній гестаційний вік при ізольованих перфораціях ШКТ в порівнянні з

перфораціями при НЕК – 27,2 та 32,5 тижнів відповідно.

2. Менша середня вага новонародженого при ізольованих перфораціях в порівнянні з перфоративним НЕК – 995 і 1645 г відповідно.
3. Всі новонароджені з ізольованими перфораціями (100,0%) були заінтубовані, у той час як інтубація трахеї зі ШВЛ була виконана лише у 41 (69,5%) новонароджених з перфоративними НЕК.
4. Катетеризація пупкової вени була здійснена у 100,0% новонароджених з ізольованими перфораціями ШКТ та у 41 (69,5%) дітей з перфоративними НЕК.
5. Ізольовані перфорації порожнистих органів локалізувались переважно у верхніх відділах ШКТ, перфорації при НЕК – у нижніх відділах кишечника.
6. Перинатальна енцефалопатія й вроджена кардіопатія були найбільш характерними для дітей з перфоративними НЕК.
7. Пневматоз кишкової стінки спостерігався у 22 новонароджених з НЕК, що склало 68,7%; у новонароджених з ізольованими перфораціями кишкової стінки пневматоз не виявлявся.
8. Макроскопічно кишечник при ізольованих перфораціях мав нормальний вигляд, крім наявності єдиної локальної перфорації стінки кишки.

Таким чином, отримані нами дані дозволяють віднести до факторів ризику розвитку ізольованих перфорацій ШКТ такі фактори, як: недоношеність, низьку масу тіла, інтубацію з вентиляцією легень та пупкову катетеризацію, а прогноз захворювання при ізольованих перфораціях вважати сприятливим.

До патоморфологічних особливостей ізольованих перфорацій порожнистих органів у новонароджених відносилась їх локалізація переважно у верхніх відділах ШКТ на тлі вродженої гіпоплазії м'язової оболонки кишкової стінки та обмеженість патологічного процесу.

Перфоративний перитоніт новонародженого – абсолютне показання до ургентного хірургічного втручання, що здійснюється після адекватної передопераційної підготовки. Метою її проведення є корекція гемодинамічних і електролітних розладів, гіповолемії, антибіотикотерапія. Обов'язковим компонентом передопераційної підготовки було зігрівання дитини та підтримка оптимального температурного режиму.

Передопераційна інтенсивна терапія включала:

- 1) повне парентеральне харчування;
- 2) декомпресію ШКТ;
- 3) адекватну інфузійну терапію;

- 4) антибіотикотерапію – перевага надавалась цефалоспорином 4 покоління (максипим) та карбапенемам (тієнам і меронем).

Хірургічна тактика визначалась рівнем перфорації і розповсюдженістю патологічного процесу в стінці порожнистого органу. Оптимальними обсягами хірургічних втручань при перфоративних перитонітах новонароджених в наших клінічних випадках були визначені і здійснені наступні:

1. Лапароцентез і дренивання черевної порожнини – у 9 дітей:

- у 6 новонароджених з дуже низькою масою тіла (950-1150 г) у край тяжкому стані;
- у 3 тяжких недоношених зі складною супутньою патологією.

2. Висікання країв та ушивання перфоративних отворів – у 17 дітей:

- у 3 новонароджених з перфораціями шлунка;
- у 4 новонароджених з перфораціями 12-палої кишки;
- у 8 новонароджених з перфораціями голодної кишки;
- у 2 новонароджених з перфораціями товстої кишки (локалізовані перфоративні отвори висхідної і сліпої кишки).

3. Формування міжкишкових анастомозів – у 17 новонароджених:

- у 4 дітей з перфораціями голодної кишки;
- у 8 дітей з перфораціями здухвинної кишки
- у 4 дітей з перфораціями товстої кишки
- у 1 дитини з перфоративним дивертикулом

4. Накладання кишкових стом – у 15 новонароджених:

- у 10 новонароджених з перфораціями здухвинної кишки;
- у 4 новонароджених з перфораціями товстої кишки;
- у 1 новонародженого з ятрогенною перфорацією прямої кишки.

5. Апендектомія лігатурним способом – у 1 новонародженого.

Використання методу лапарацентезу, лаважу і дренивання черевної порожнини у недоношених дітей з низькою і екстремально низькою масою тіла та у дітей в дуже тяжкому стані мала низьку перевагу, оскільки дозволяла:

- 1) видалити вільне повітря, інфікований вміст і ендотоксини з черевної порожнини;
- 2) покращити серцеву діяльність і вентиляцію легень завдяки зниженню внутрішньочеревного тиску;
- 3) стабілізувати стан новонародженого з сепсисом, декомпенсованими метаболічними порушеннями, коагулопатією і шоком;

- 4) відмовитися від наступної лапаротомії у глибоконедоношених дітей з масою тіла менше 1000 г.
- 5) Результат лапароцентезу вважали позитивним, якщо перитонеальна рідина мала кишковий вміст або бурий колір з наявністю бактерій, що виявлялись при бактеріоскопії.

Лапароцентез і дренування черевної порожнини були здійснені у 6 глибоконедоношених дітей з низькою масою тіла та у 3 недоношених з тяжкою супутньою патологією у вкрай тяжкому стані. Санація черевної порожнини проводилась зі застосуванням антисептичного розчину (1 % розчин діоксидину з розрахунку 1 мл/кг на добу).

У 3 новонароджених з ізольованими постнатальними перфораціями шлунку, у 4 дітей з перфораціями дванадцятипалої кишки, у 8 немовлят з перфораціями порожньої кишки та у 2 дітей з перфораціями товстої кишки було виконано вшивання ізольованих дефектів.

Операцією вибору при перфоративному НЕК, де мали місце значні площі ураження кишечника, каловий та гнійно-фібринозний перитоніт і виражений злуково-запальний процес, була резекція некротизованої ділянки кишки з перфоративними отворами та виведення подвійної кишкової стоми (ентеро- або колостоми).

Після формування міжкишкового анастомозу проводили інтубацію тонкої кишки крізь апендикостому, що дозволяло здійснювати адекватну декомпресію кишки в післяопераційному періоді.

При перфораціях товстої кишки в 5 випадках була сформована колостома.

Апендектомія у новонароджених з приводу гангренозно-перфоративного апендициту (1 клінічне спостереження) була виконана лігатурним методом.

Дивертикулектомія з блоковою резекцією здухвинної кишки, що несе перфоративний дивертикул Меккеля, була здійснена у 1 випадку.

Черевна порожнина ушивалась наглухо, дренажів і лапаростом ми не застосовували.

Новонароджені з первинним перитонітом лікувались консервативно, оперативних втручань не було. Померло 6 новонароджених, що склало 30 %. Причиною смерті у цих дітей був тяжкий неонатальний сепсис.

Післяопераційна летальність при перфоративному перитоніті у новонароджених склала **32,20% – померло 19 новонароджених**, серед яких 9 недоношених з низькою масою тіла та складною супутньою патологією, 6 – з тяжкими серцево-легеневими розладами та 4 – від тяжкого неонатального сепсису з явищами поліорганної недостатності.

Серед померлих новонароджених з ізольованими перфораціями порожнистих органів померло

3 дитини із 17, що склало 17,6% летальності – 1 дитина з локалізованою перфорацією 12-палої кишки, 2 – голодної кишки.

Серед померлих новонароджених було 5 недоношених дітей з дуже малою масою тіла, яким застосовувався лапароцентез і дренування черевної порожнини, що склало 55,5% серед цієї категорії хворих.

Померла 1 дитина з 4-х внаслідок абсцедуючого інфільтрату черевної порожнини, що склало 25,0% післяопераційної летальності серед пацієнтів з обмеженими перитонітами.

Після накладання кишкових анастомозів померло 5 новонароджених (29,4%), після подвійних кишкових стом – 5 (33,3%) серед тих дітей, яким застосовувались названі оперативні втручання.

Висновки

1. Консервативне лікування первинних перитонітів у новонароджених ми вважаємо методом вибору – досвід показує, що чим рідше застосовується хірургічне втручання при цьому захворюванні, тим кращими є безпосередні та віддалені результати лікування.
2. Методом вибору при переважній більшості вторинних перитонітів новонароджених є хірургічне лікування.
3. Хірургічна тактика при перфоративних перитонітах новонароджених відрізняється в залежності від загального стану дитини, рівня перфорації та розповсюдженості патологічного процесу в стінці полого органу.
4. При ізольованих перфораціях ШКТ, що мають локалізовані ураження стінки порожнистого органу, ефективним втручанням є ушивання перфоративних отворів. Прогноз лікування дітей з локальними перфораціями порожнистого органу є сприятливим, післяопераційна летальність склала 17,6%.
5. При стабільному передопераційному стані новонародженого та обмеженому патологічному процесі в ураженій кишці можливим є виконання оперативних втручань по відновленню цілості кишки шляхом накладання прямих міжкишкових анастомозів. Летальність у вказаній групі пацієнтів склала 29,4% – цей результат є дуже близьким до новонароджених, яким були здійснені лапаротомії з формуванням кишкових стом (33,3% летальності).
6. Несприятливими чинниками післяопераційного перебігу перфоративних перитонітів у новонароджених є недоношеність, низька маса тіла, тяжка супутня патологія та тяжкий неонатальний сепсис.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голоденко Н. В. Ретроспективный анализ создания межкишечных анастомозов при перфоративных перитонитах у новорожденных / Н. В. Голоденко, О. Г. Мокрушина, М. В. Левитская // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: м-лы IV Российского Конгресса. – М., 2005. – С. 323.
2. Зубарев В. Л. Заболевания пищевого канала и органов брюшной полости у детей первых недель и месяцев жизни / В. Л. Зубарев, Д. С. Акмоллаев, Г. В. Шишкина. – Симферополь, 2000. – С. 88-92.
3. Красовская Т. В. Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных / Т. В. Красовская, Т. Н. Кобзева. – М.: Издатель Мокеев, 2001. – С. 23-28.
4. Посібник з неонатології / під ред. Д. Клореті; пер. з англ. – К.: Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. – С. 609-615.
5. Султонов Ш. Р. Метод лечения перфоративного перитонита у новорожденных / Ш. Р. Султонов, И. Б. Шерназаров, К. А. Холлов // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: м-лы III Российского Конгресса. – М., 2004. – С. 515-516.
6. Murdoch E. Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery on the first day of life in preterm infants and the risk of neonatal necrotizing enterocolitis / E. Murdoch // J. Int.Pediatr.Surg. – 2006. – № 118. – P. 1999-2003.
7. Singh M. Surgery for intestinal perforation in preterm neonates; anastomosis vs stoma // M. Singh, A. Owen, S. Gull // J. Pediatr.Surg. – 2006. – № 41. – P. 725-729.

**ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ПЕРИТОНИТАХ
У НОВОРОЖДЁННЫХ***О. Н. Горбатюк¹, И. О. Стадник², Т. В. Мартынюк³***Национальная медицинская академия
последипломного образования****им. П. Л. Шупика¹
(г. Киев, Украина);****Киевская детская клиническая больница № 1²
(г. Киев, Украина);****Волынское областное детское территориальное
объединение³
(г. Луцк, Украина)**

Резюме. В статье освещаются причины, патогенез, диагностика и результаты лечения первичных и вторичных перитонитов у новорожденных. Обсуждаются показания к консервативному лечению и различным видам хирургических операций при перитонитах у новорожденных. Проанализированы собственные результаты лечения данного контингента больных.

Ключевые слова: новорожденные, первичный перитонит, перфорации полых органов, перфоративные перитониты, лечение.

**MEDICAL TACTIC
OF PERITONITIS IN NEWBORNS***O. Gorbatyuk¹, I. Stadnik², T. Martynyuk³***National Medical Academy of Postgraduate Education
named by P. L. Shupyk¹****(Kiev, Ukraine),****Kiev Children's Hospital № 1²****(Kiev, Ukraine),****Volyn Regional Children's Territorial Association³
(Lutsk, Ukraine)**

Summary. Causes, patogenesis, diagnosis and treatment results of initial and secondary peritonitis in newborns have been showed in article. Medical recommendations to conservative treatment and different kinds of surgical operations in newborns' peritonitis have been discussed. Own results of surgical treatment of this contingent patients have been analyzed.

Key words: newborns, initial peritonitis, perforations of hollow organs, perforated peritonitis, treatment.

Рецензент: Завідувач кафедри дитячої хірургії,
анестезіології та інтенсивної терапії Донецького
Національного медичного університету ім. М. Горького
д. м. н., професор Журило І. П.

УДК 616-053.31-006.44-089

**І. В. Ксьонз, В. І. Похилько,
О. М. Ковальова,
М. І. Грищенко*,
В. А. Полторапавлов**

ВДНЗ України «Українська медична
стоматологічна академія»,
Дитяча міська клінічна лікарня*
(м. Полтава, Україна)

РЕГІОНАРНИЙ СПЕЦИФІЧНИЙ ЛІМФАДЕНІТ ПІСЛЯ ЩЕПЛЕННЯ БЦЖ У ДІТЕЙ. ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ХІРУРГІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ

Ключові слова: БЦЖ-вакцинація,
регіонарний специфічний лімфаденіт,
діти.

Резюме. У роботі наведено результати лікування 78 дітей першого року життя, у яких мало місце ускладнення БЦЖ-вакцинації у вигляді регіонарного специфічного лімфаденіту. Дані проспективного дослідження результатів вакцинації дітей Полтавської області показали, що відсоток щеплених дітей в останні роки має тенденцію до зниження. Отримані результати свідчать, що будь-яке поствакцинальне ускладнення слід розглядати як локальний специфічний процес. Поствакцинальні БЦЖ-лімфаденіти проявляються ураженням регіонарних лімфовузлів зліва (нахво-вих, над- і підключичних, шийних). Оперативне видалення конгломерату лімфовузлів з подальшим обов'язковим дренажуванням та активною аспірацією надає можливість загоєнню рани первинним натягом й відсутності рецидиву захворювання.

Вступ

За даними ВООЗ близько шести мільйонів дітей у світі вмирає від інфекційних хвороб, проти яких ще немає вакцин, тому вакцинопрофілактика є найбільш дієвим та доступним для масового застосування, найдешевшим і найбезпечнішим засобом боротьби з інфекційними хворобами. Саме завдяки вакцинам щорічно вдається врятувати життя трьом мільйонам дітей. За допомогою нових вакцин, які будуть розроблені в найближчі 5-15 років, щорічно можна буде попередити смерть більше восьми мільйонів дітей. У даний час на стадіях експериментальних розробок і клінічних випробувань знаходяться вакцини, які будуть спрямовані на профілактику ще понад шестидесяти захворювань [5].

На сьогодні існують такі види вакцин:

I. Неживі вакцини:

- 1) Анатоксини – містять інактивованій токсин бактерій, який не втратив у процесі інактивації імуногенні властивості.
- 2) Убиті вакцини – містять мікроорганізми, що інактивовані фізичними (температура, радіація та УФО) та хімічними (спирт, формальдегід) методами.
- 3) Вакцини, що містять складові мікроорганізмів або окремі антигени.
- 4) Рекомбінантні вакцини, що отримані методами генної інженерії.

II. Живі вакцини:

- 1) Бактеріальні.

2) Вірусні.

Також вакцини прийнято поділяти на моно- та асоційовані (комбіновані). Моновакцини містять антигени або мікроорганізми одного виду, а асоційовані (комбіновані) вакцини – очищені антигени або мікроорганізми двох та більше видів [1].

В Україні до національного календаря входять щеплення від десяти захворювань, які регламентовані Наказом № 595 від 16.09.2011 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні і контроль якості і обороту медичних імунобіологічних препаратів» [6]. У більшості європейських країн і в США щеплення проводяться дітям в середньому від п'ятнадцяти захворювань.

У літературі останніх років широко обговорюються різні аспекти специфічної профілактики, що стосуються як якості самої вакцини, так і впливу вакцинації на інфікованість, захворюваність, смертність дітей від туберкульозу. Роботи, присвячені ускладненням вакцинації БЦЖ, зустрічаються частіше, ніж дослідження всіх інших аспектів протитуберкульозної імунізації. Проте проблеми, пов'язані з труднощами диференціальної діагностики поствакцинальних ускладнень, не так часто обговорюються в науковій пресі. Вакцинальний процес протікає з ускладненнями не більше, ніж у 0,004-0,06% щеплених новонароджених. У зв'язку з тим, що вакцинопрофілактиці туберкульозу щорічно піддаються десятки мільйонів дітей, проблема своєчасної

диференціальної діагностики поствакцинальних ускладнень набуває значної актуальності і стає складним клінічним завданням, своєчасне вирішення якого може визначити долю дитини [2, 4]. За даними Летц Ю. О. частота післявакцинальних ускладнень таких, як регіональні лімфаденіти і холодні абсцеси в даний час зросла в 10 разів [4].

У 2008 г. вакцинація в Україні проводилася російською вакциною БЦЖ-М (послаблена суха вакцина), а з 2008 по 2011 роки – датською вакциною SSI (Датський штаб). Саме в 2011 році в якості гуманітарної допомоги Україна отримала 220 тисяч доз вакцини для профілактики туберкульозу БЦЖ у новонароджених від датської фармацевтичної компанії (SSI), хоча ще в 2009 році з'явилися публікації, які спростовували погляд на більш високу ефективність датської вакцини, порівнюючи з російською [3]. У 2009 році «Центром імунологічних препаратів» були опубліковані дані про те, що датська вакцина БЦЖ є більше ніж, у 2,5 рази реактогеннішою порівняно з російською вакциною [2]. Однак в роботі Летц Ю. О. вказується про більш ефективну первинну вакцинацію саме вакциною SSI [4]. Слід відмітити, з урахуванням цінової політики, що російська БЦЖ коштує в 16 разів менше, ніж датський штаб.

Тому, вважаємо за доцільне привести дані особистих спостережень за дітьми з ускладненим перебігом поствакцинального процесу з метою звернення уваги медичних працівників – дитячих хірургів, педіатрів, неонатологів, фтизіатрів та інших фахівців до проблеми розвитку ускладнень після вакцинації БЦЖ, особливостей їх діагностики та тактики хірургічного лікування.

МЕТА РОБОТИ

Проаналізувати частоту ускладнень після вакцинації БЦЖ у дітей Полтавського регіону та визначити ефективність запропонованої оперативної методики при регіонарному специфічному лімфаденіті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження відбувалося у два етапи. Перший полягав у вивченні обсягів вакцинації БЦЖ та

частоти її ускладнень у дітей Полтавської області за 2009-2011 рр., а другий – у дослідженні ефективності запропонованої оперативної тактики у 38 дітей першого року життя, у яких розвинувся регіональний специфічний лімфаденіт (МКХ-10, А 18.2) після вакцинації БЦЖ. Оперативне лікування полягало у видаленні конгломерату лімфатичних вузлів під загальним знеболюванням і включало видалення лімфовузлів та дренивання рани з використанням активної аспірації за допомогою вакуумного аспіратуру, а консервативне – проведення специфічної терапії ізоніазидом за призначенням фтизіатру. Гістологічне дослідження видалених лімфовузлів проводилось у Полтавському патологоанатомічному бюро.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз показав, що відсоток щеплених дітей у Полтавській області в останні роки має тенденцію до зниження (табл. 1) і є значно нижчим від рекомендованого рівня – 95-97%, який може попередити розвиток епідемії туберкульозу.

Нажаль, організована в останні роки журналістська кампанія щодо шкідливості вакцинації та відсутність у цих дискусіях професійної точки зору про можливі ускладнення від БЦЖ, призвела до зниження кількості дітей, яким була проведена вакцинація. Але, як продемонстровано у табл. 1, зменшується частка непривитих дітей, зумовлена відмовою батьків. Викликає занепокоєння показник збільшення кількості непривитих дітей від ВІЛ інфікованих матерів з 0,50% до 0,73%, що також свідчить про негативну епідеміологічну ситуацію в регіоні.

Результати дослідження засвідчили збільшення частоти розвитку регіонарного специфічного лімфаденіту у дітей Полтавської області віком до 1 року після проведення БЦЖ (рис. 1). Слід відмітити значне зростання за останні два роки кількості дітей з регіонарним специфічним поствакцинальним лімфаденітом, які потребували оперативного втручання. Зокрема, за чотири місяці 2012 року в ДМКЛ вже було прооперовано 19 дітей, що також свідчить про збільшення кількості ускладнень.

Таблиця 1

Показники вакцинації дітей Полтавської області за період 2009-2011 рр.

Показники	Роки		
	2009	2010	2011
Кількість народжених дітей	14 755	13 896	14 167
Кількість дітей, яким проведено БЦЖ; (абс.,%)	13 372 (94,7%)	13 006 (93,6%)	12 982 (93,1%)
Кількість дітей яким, не проведено БЦЖ; у т.ч.	824	580	890
із-за відмови батьків (абс.,%)	243 (2,8%)	255 (1,8%)	182 (1,7%)
за медичними протипоказаннями (абс.,%)	481 (3,4%)	561 (4,0%)	681 (4,8%)
Кількість непривитих дітей від ВІЛ-інфікованих матерів (абс.,%)	69 (0,5%)	74 (0,5%)	102 (0,73%)

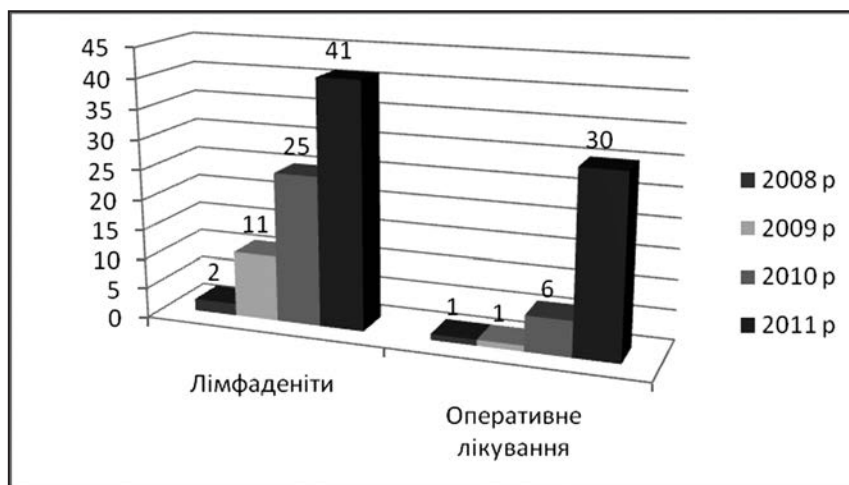


Рис. 1. Кількість дітей до 1 року життя з регіонарним специфічним поствакцинальним лімфаденітом та кількість прооперованих дітей з приводу даного захворювання у 2008-2011 рр. (абс.)

Наші результати співпадають з даними, представленими Донецькими вченими щодо частоти розвитку ускладнень у дітей після вакцинації БЦЖ [5].

Аналіз клінічної картини регіонарного лімфаденіту після БЦЖ показав, що у обстежених дітей зазначене захворювання розвивалось у середньому через 1-3 місяці після вакцинації при наявності нормальної місцевої реакції і характеризувалась безсимптомним початком, збільшенням лімфатичних вузлів, частіше в лівій пахвинній, іноді в над- або підключичній ділянці. Клінічні ознаки залежали від фази процесу (інфільтрації, абсцедування, кальцифікації). Практично завжди шкіра була щільно спаяна з лімфатичними вузлами та мала синюшний колір. Дослідження показало, що найчастіше у дітей реєструвався пахвовий специфічний лімфаденіт (70,0%) та підключичний лімфаденіт (16,6%). Розподіл дітей залежно від локалізації уражених лімфовузлів представлений на рис.2.

Із загальної когорти пацієнтів, у яких розвинувся специфічний лімфаденіт, 38 (48,72%) потребували оперативного втручання. Під час

проведення операції відбувалось видалення всього конгломерату лімфатичних вузлів під загальним знеболенням на тлі специфічної терапії, призначеної лікарем-фтизіатром (рис. 3). У разі пошкодження капсули лімфовузла та інфікування рани під час операції проводили санацію порожнини розчинами «Октенісепт» чи «Декасан» або водним розчином хлоргексидину біглюконату. Рану обов'язково дренивали перфорованою поліетиленовою трубкою з активною аспірацією (рис. 4). Таке дренивання забезпечувало видалення лімфи, при цьому пов'язка залишалась сухою, а вакуум, який створювався в рані, сприяв ліквідації залишкової порожнини. Дренаж залишали в середньому на 3-4 доби, по якому за добу з рани виділялося до 15-20 мл лімфи. Шви знімали на 8-9 добу. У всіх випадках рана загоїлася первинним натягом. Випадків рецидиву захворювання не зареєстровано. При гістологічному дослідженні видалених лімфовузлів у всіх випадках в препаратах знайдено велику кількість багатоядерних клітин Пирогова-Лангханса, що підтверджувало діагноз специфічного лімфаденіту.

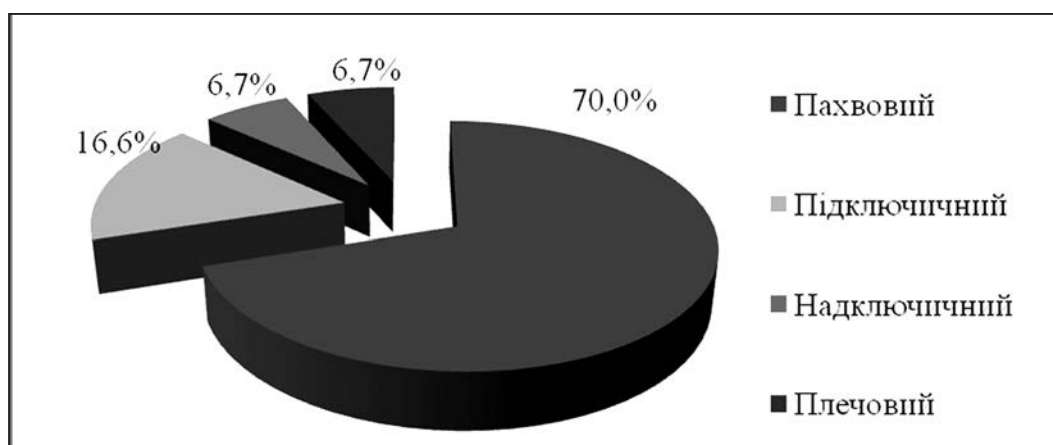


Рис. 2. Розподіл дітей залежно від локалізації специфічного лімфаденіту

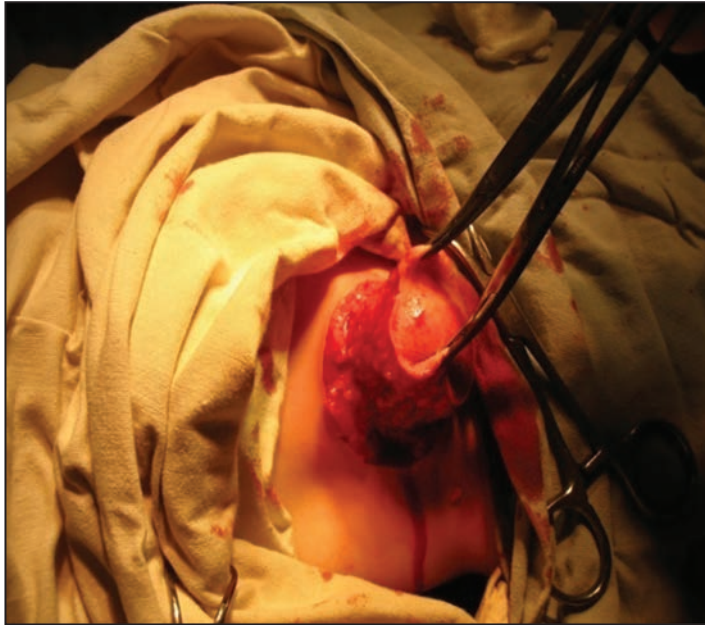


Рис. 3. Видалення конгломерата лімфовузлів



Рис. 4. Дренування рани за допомогою дренажу з активною аспірацією

Висновки

1. Будь-яке поствакцинальне ускладнення слід розглядати як локальний специфічний процес, який вимагає обов'язкового обстеження і лікування під спостереженням лікаря – фтизіатра.
2. За останні три роки у Полтавській області збільшилась кількість дітей, у яких розвинувся специфічний лімфаденіт після вакцинації БЦЖ, та кількість дітей, які потребували оперативного втручання внаслідок зазначеного захворювання.
3. Поствакцинальні БЦЖ-лімфаденіти найчастіше проявляються ураженням регіонарних лімфовузлів (пахвових, над- і підключичних, шийних).
4. Оперативне видалення конгломерату лімфовузлів з подальшим обов'язковим дренуванням та активною аспірацією сприяє загоєнню рани первинним натягом і відсутності рецидивування захворювання.
5. Для зменшення частоти поствакцинальних ускладнень у дітей першого року життя необхідно покращувати роботу з медичним персоналом з питань поліпшення техніки вакцинації та контролю за збереженням вакцин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гоц Ю. Д. Епідеміологія / Ю. Д. Гоц, І. П. Колеснікова, Г. А. Мохорт. – К.: Видавничий дім Асканія, 2007. – С. 89-92.
2. Журило І. П. Проблема поствакцинальних БЦЖ-осложнений в дитячій хірургічній практиці / І. П. Журило, В. Н. Грона, В. К. Литовка [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 8 (35). – С. 114-117.
3. Кастроміна В. П. Ефективність первинної вакцинації та ревакцинації вакциною БЦЖ штаму ВСГ-1 Росія / В. П. Кастроміна, О. Ю. Летц // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – Т. III, № 4. – С. 25-28.
4. Летц Ю. О. Ефективність первинної вакцинації та ревакцинації вакциною БЦЖ у дітей в сучасних умовах: автореф. дис. На соискание ученой степени кандидата медицинских наук: спец. 14. 01. 26 «Фтизиатрия» / Ю. О. Летц. – К., 2011. – 16 с.
5. Моисеева Ю. В. Послевакцинальные осложнения при использовании вакцин в Украине и причины их развития / Ю. В. Моисеева, Васильева В. А., Башкатова Т. И. Современная педиатрия. – 2010. – № 2 (30). – С. 10-11.
6. Наказ МОЗ України № 595 від 16.09 2011. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів. – С. 5-6.

**РЕГИОНАРНЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ
ЛИМФАДЕНИТ ПОСЛЕ ПРИВИВКИ БЦЖ У ДЕТЕЙ.
ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ХИРУРГИЧЕСКИЙ
МЕНЕДЖМЕНТ**

*И. В. Ксёиз, В. И. Похилько, О. М. Ковалёва,
М. И. Грищенко*, В. А. Полторапавлов*

**ВГУЗ Украины «Украинская медицинская
стоматологическая академия», Детская городская
клиническая больница*
(г. Полтава, Украина)**

Резюме. В работе представлены результаты лечения 78 детей первого года жизни, имевших осложнение БЦЖ-вакцинации в виде регионарного специфического лимфаденита. По данным проспективного анализа результатов вакцинации детей Полтавской области выявлено, что процент привитых детей в последние годы имеет тенденцию к снижению. Полученные результаты свидетельствуют о том, что любое поствакцинальное осложнение следует рассматривать как локальный специфический процесс. Поствакцинальные БЦЖ-лимфадениты проявляются поражением регионарных лимфоузлов слева (подмышечных, над- и подключичных, шейных). Оперативное удаление конгломерата лимфоузлов с последующим обязательным дренированием и активной аспирацией даёт возможность заживлению раны первичным натяжением и отсутствию в дальнейшем рецидива заболевания.

Ключевые слова: БЦЖ-вакцинация, регионарный специфический лимфаденит, дети.

**THE REGIONAL SPECIAL LYMPHADENITIS
AFTERBCG VACCINATION IN CHILDREN.
A LOOK AT THE PROBLEM. SURGICAL
MANAGEMENT**

*I. V. Ksonz, V.I., Pokhylko, Ye.M. Kovaliova,
M.I. Gritsenko*, V.A. Poltorapavlov*

**Ukrainian Medical Stomatological Academy,
Poltava Region Children's Hospital *
(Poltava, Ukraine)**

Summary. The results of treatment of 78 children in the first year of life is presented in this article and there was a complication of BCG vaccination in the form of specific regional lymphadenitis. According to the results of a prospective study of vaccination of children in Poltava region and it was revealed that the percentage of children who was immunized in recent years has tended to decline. As a results we made a conclusion that any post-vaccination complications must be considered as a local specific process. Post-vaccination BCG lymphadenitis appeared on the left regional lymph nodes (axillary, supra-and infraclavicular, neck). The surgical remove of lymph node conglomerate and usage of drainage and active aspiration allows primary intention healing of wounds and the lack of further recurrence of the disease.

Key words: BCG vaccination, regional specific lymphadenitis, children.

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

УДК 618.3-06:616.9-07

Н. П. Бондаренко, С. В. Осадчук, Т. Т. Наритник, О. С. Загородня В19–ПАРВОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ, ЇЇ ЗНАЧЕННЯ, ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ТА ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ

Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця;
пологовий будинок №7 м. Києва
(м. Київ, Україна)

Ключові слова: парвовірус В19, парвовірусна інфекція під час вагітності, неімунна водянка плода, імуноферментна діагностика парвовірусу.

Резюме. Метою дослідження було вивчення впливу парвовірусної інфекції на перебіг вагітності. Методом імуноферментного аналізу на наявність антитіл Ig M та Ig G до парвовірусу В19 проведено обстеження 130 жінок з ускладненим перебігом вагітності (43 вагітних – у I триместрі, 46 вагітних – у II триместрі і 41 вагітної у III триместрі), а також 40 жінок з фізіологічним перебігом вагітності у I, II, III триместрах. У всіх обстежених було виключено гостру фазу інфекційного процесу, спричиненого іншими збудниками TORCH-інфекції. Встановлено, що інфікування вагітної парвовірусом В19 впливає на формування таких ускладнень, як загроза викидня, загроза передчасних пологів, неімунна водянка плода вади розвитку, плацентарна недостатність, дистрес плода, анемія, асфіксія новонароджених. Ймовірність загибелі плода зменшується по мірі прогресування вагітності.

Вступ

У своїй практичній діяльності лікарі нерідко застосовують невизначений діагноз – «внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) плода та новонародженого». Слід відмітити, що за останні роки частота внутрішньоутробного інфікування плода зросла. У структурі перинатальних втрат ВУІ складають за різними даними 11-45 %, а у дітей, які народилися живими, клінічні ознаки ВУІ розвиваються у 28-47 % випадків. [3, 4] Етіологічним чинником у значній мірі при виникненні патології є вірусна інфекція. Навіть за умов відсутності значного шкідливого впливу на організм вагітної жінки, деякі з них є причиною тяжких наслідків для плода. Серед вірусних збудників, що мають негативні наслідки для плода, в окремих випадках спричиняючи його загибель, є В19–парвовірусна інфекція, виявлена в останні роки, як переконливий приклад досягнень сучасної медицини та молекулярної біології щодо встановлення «нових» хвороб людського організму.

Парвовірус людини В19 був знайдений випадково, наприкінці ХХ століття, коли сироватку крові донора тестували на наявність вірусу гепатиту. Свою назву вірус отримав відповідно номеру зразка, в якому він був знайдений. Вірус належить до виду Еритровірусів. Інфекція, викликана парвовірусом В19, асоціюється з широким спектром гематологічних та негематологічних ускладнень. Він адсорбується на клітинах, у яких

є Р-антиген, притаманний зрілим еритроцитам та їх попередникам, ендотеліальним клітинам, клітинам трофобласту, гемопоетичним клітинам плода, печінки та міокарду. Найбільш інтенсивна репродукція вірусу проходить у клітинах, які швидко діляться – це колоніоформуючі еритробласти в кістках та печінці плода [3, 5, 8, 10].

Хворі є небезпечними у фазі віремії, коли вірус знаходять у мазках із зіву, в секреті дихальних шляхів та сироватці. Більш заразними є хворі з апластичними кризами, менш заразними – при наявності еритеми. Без епідемії щорічний рівень сероконверсії складає для медичних працівників 0,42 %, для працівників шкіл – 2,93 %. Під час епідемії рівень сероконверсії підвищується до 20-40 %. Небезпечність інфекції пов'язана насамперед з транзиторною фізіологічною імуносупресією, яка має місце при вагітності, що може підвищити сприйнятливість плода до В19–парвовірусної інфекції. Передача вірусу проходить повітряно-крапельним шляхом, при контамінації з препаратами крові, а також трансплацентарно. Частота передачі вірусу від матері до плода може сягати 25 %.

Прояви інфікування плода залежать від стадії вагітності. За даними літератури, плід є найбільш вразливим до інфекції в I-му та в II-му триместрах вагітності. Ризик загибелі плода в I-му триместрі становить 2-10 %. Для інфікування у II-му триместрі вагітності характерна неімун-

на водянка плода. Пошкоджуючи еритробласти кров'яних клітин, парвовірус спричиняє значне зниження рівня гемоглобіну в плода. У свою чергу, це обумовлює анемію, гіпоксію та розвиток серцево-судинної недостатності, а в найбільш тяжких випадках спричиняє неімунну водянку плода. Ризик викиднів та внутрішньоматкової загибелі плода становить, за різними даними, від 2% до 13%. У літературі є небагато повідомлень про мертвонародження чи внутрішньоматкову загибель плода в III-му триместрі вагітності. Відносно низький ризик інфікування в кінці вагітності пояснюється більшою здатністю організму плода в цьому періоді до продукції противірусних антитіл [6, 8, 9]. Інфіковані вірусом В19 жінки мають більш обтяжений перебіг вагітності та пологів; у них часто спостерігається загроза передчасних пологів, розвиток плацентарної дисфункції, анемії, дистресу плода, внутрішньоутробної затримки розвитку плода [1,4,8].

За клінічними ознаками (збільшення лімфатичних вузлів, підвищення температури, артралгії, висип) діагностувати В19-парвовірусну інфекцію важко, або зовсім неможливо, тому, провідну роль відіграє лабораторна діагностика, яка базується на виявленні специфічних антитіл – Ig M та Ig G у сироватці крові [2,7]. Різні класи імуноглобулінів з'являються в крові на різних стадіях імунної відповіді, тому визначення їхнього рівня допомагає встановити час інфікування, прогнозувати ризик для ураження плода та призначити своєчасне лікування. Імуноглобуліни класу M з'являються в крові приблизно через 2 тижні після інфікування (приблизно 4-7 діб після прояву клінічних симптомів), досягають максимального рівня через 30 днів і на такому рівні утримуються близько 4 місяців. Імуноглобуліни класу G з'являються в крові через 3-4 тижні після інфікування і можуть зберігатися протягом усього життя [7].

Діагностика парвовірусної інфекції є недостатньо розробленою. У рутинному обстеженні вагітних на TORCH-інфекції вона взагалі не проводиться. У той же час, в практичній медицині ряд випадків викиднів, загибелі плода, вад розвитку, анемії та дистресу не мають чітких пояснень, що й визначило мету дослідження.

Мета та завдання дослідження

Вивчити взаємозв'язок лабораторно підтвердженої парвовірусної інфекції з ускладненнями, які виникали в різні терміни вагітності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Вивчали розповсюдженість вірусу В19 серед вагітних, які потрапили до пологового будинку

з приводу ускладнень вагітності. Проведено обстеження 130 вагітних жінок у різні терміни гестації, які склали основну групу. В залежності від терміну гестації, вагітні основної групи були розподілені на 3 підгрупи: в I-му триместрі (до 16 тиж.) було обстежено 43 жінки, у II триместрі (з 16 до 28 тиж.) – 46 жінок, у III триместрі – 41 жінка. Середній вік вагітних складав $23,5 \pm 5,6$ років. Контрольну групу склали 40 вагітних жінок, які мали нормальний перебіг вагітності у I–II–III триместрах. У всіх обстежених вагітних було виключено інші TORCH інфекції.

Матеріалом для досліджень була сироватка крові вагітних жінок, які знаходилися у відділенні патології вагітних та гінекологічному відділенні пологового будинку № 7 м. Києва. Вагітні контрольної групи обстежувались у жіночих консультаціях м. Києва. Дані про клінічні обстеження та діагнози одержували з історії розвитку вагітності, результатів ультразвукового обстеження та патологоанатомічних заключень абортних та завмерлих плодів. Діагноз парвовірусної інфекції встановлювали методом лабораторної діагностики, зокрема імуноферментного аналізу (ІФА). Дослідження виконувались на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НМУ ім. О. О. Богомольця. В роботі було використано тест-систему для імуноферментного аналізу виробництва фірми DRG (США), яка передбачає виявлення антитіл Ig M та Ig G до парвовірусу В19 у сироватках крові людини. Постановку ІФА здійснювали згідно до вимог інструкції виробника тест-системи. До дослідження було включено вагітних із негативним результатом обстеження на показники гострого інфекційного процесу, спричиненого іншими збудниками із групи ТОРЧ

Результат вважали позитивним у випадку, коли показники оптичної густини зразку при 450 нм були на 10% вищі рівня контролю. Якщо показники досліджуваного зразку були однаковими чи на 10% нижчі контролю, такий результат вважався негативним.

Інтерпретація результатів дослідження:

1. Ig M -, Ig G +: перенесена в минулому інфекція (немає ризику для плода).
2. Ig M +, Ig G +: інфікування протягом останніх 7-120 днів (можливий ризик для плода).
3. Ig M +, Ig G -: гостра інфекція (максимальний ризик для плода).
4. Ig M -, Ig G -. Відсутність специфічного імунітету, є ризик інфікування.

Всі включені до дослідження вагітні дали письмову поінформовану згоду на участь у дослідженні, із поясненням, що можлива користь від неї (встановлення причини ускладнення ва-

гітності та пошук методу лікування) переважає ймовірну шкоду (пов'язану із забором венозної крові).

Результати дослідження були піддані комп'ютерній статистичній обробці із застосуванням критерію Стьюдента, при обчисленій величині $p \leq 0,05$ відмінності між групами вважали статистично вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Встановлено, що серед вагітних з ускладненнями у I триместрі, інфікованими парвовірусною інфекцією було 20,9% (9 із 43). З них у 6-ти (13,9%) вагітність завмерла на ранніх термінах, у 3 випадках (6,9%) вагітність супроводжувалася загрозою переривання вагітності з утворенням ретрохоріальної гематоми і була збережена. У жінок з випадками завмерлої вагітності методом ІФА була виявлена гостра парвовірусна інфекція, тобто були присутні тільки імуноглобуліни М до парвовірусу. Вагітні, які потрапили до стаціонару з загрозою переривання, мали антитіла до парвовірусу Ig M та Ig G, що свідчило про нещодавно перенесену інфекцію. Серед інфікованих парвовірусом жінок тільки 4 мали клінічну симптоматику інфікування: артралгію, лихоманку та головний біль. У всіх інфікованих вагітних у I триместрі була виявлена анемія I-II ступеню тяжкості (100%). Дані про ускладнення вагітності у обстежених жінок наведені в табл. 1.

Серед вагітних у II триместрі були виявлені такі ускладнення, як загроза викидня, загроза передчасних пологів, завмирання вагітності, неімунна водянка плода, вроджені вади розвитку, анемія вагітних та дистрес плода. Виявлено, що із 46 обстежених 22 жінки (46,8%) мали парвовірусну інфекцію. Найбільшу частку серед інфікованих у II триместрі склали вагітні з загрозою

переривання вагітності та загрозою передчасних пологів (14 жінок). У 4 випадках шляхом УЗД було діагностовано неімунну водянку плода (асцит, полісерозит, гідрамніон), із них у 3-х випадках вагітності закінчились викиднями (у термінах 16, 19, 21 тиждень). В одному випадку діагностовано неімунну водянку плода (в 25 тижнів), яка в подальшому минула самостійно, але, в терміні 31 тиждень вагітність завершилась передчасними пологами та народженням дитини в стані дистресу з ознаками анемії. Новонароджений мав оцінку за шкалою Апгар 4-6 балів; клінічно – вроджену пневмонію, полісерозит та гепатоспленомегалію. В одному випадку припинення розвитку вагітності відбулося в терміні 16 тижнів. За нашими даними, антенатальна загибель плода відбулася в двох випадках, в обох було доведено гостру форму парвовірусної інфекції. В одному випадку інфікування в терміні 19 тижнів була виявлена вроджена вада ЦНС – аненцефалія, в цієї вагітної були визначені парвовірусні імуноглобуліни Ig M та Ig G. Таким чином, частота розвитку неімунної водянки плода в II триместрі становив 9,0%, а ризику втрати плода в II триместрі при парвовірусній інфекції склав 13,0%. Серед інфікованих парвовірусом В19 у II триместрі гостра інфекція була визначена у 49% випадків. У 33,0% з них вагітність закінчилася втратою плода. Клінічна симптоматика парвовірусної інфекції – лихоманка, артралгія, висип на верхніх кінцівках – була зазначена лише в 5-ти випадках. Анемію I-II ступеню тяжкості виявлено у 18 вагітних (82,0% інфікованих).

41 вагітна складала групу обстежених жінок з ускладненням вагітності в III триместрі. Серед них парвовірусну інфекцію було виявлено в 13 жінок (близько 31,7%). За ускладненнями вагітності вони поділялися наступним чином: загроза передчасних пологів – 2 випадки; передчасний вилив

Таблиця 1

Ускладнення вагітності в жінок основної і контрольної груп

Діагноз	Групи							
	I (n=43)		II (n=46)		III (n=41)		Контрольна (n=40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гостра П В19 (Ig M)	9	20,9	22	46,8	13	31,7	2	4,8
Вагітність, що завмерла	6	13,9*	3	6,5	-	-	-	-
Загроза переривання (загроза передчасних пологів)	3	7,9	14	30,4*	2	4,8	-	-
Анемія I-II ст.	9	100*	18	82	5	47	-	-
Неімунна водянка плода	-	-	4	8,6*	2	4,8	-	-
Дистрес плода	-	-	-	-	3	7,3	-	-
ЗВУР плода	-	-	-	-	1	2,4	-	-
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	-	-	-	-	2	4,8	-	-
Передчасні пологи	-	-	-	-	3	7,3	-	-

*примітка – $p \leq 0,05$

навколоплідних вод – 2 випадки; дистрес плода – 3 випадки; плацентарна дисфункція I ст., ЗВУР асиметрична форма – 1 випадок; неімунна водянка плода, що діагностовано а в терміні 34-36 тижнів – 2 випадки; 3 випадки передчасних пологів, які завершилися народженням дітей з високим ризиком ВУІ, анемією та асфіксією середнього ступеню. Випадків перинатальної смертності у цій групі не було. Клінічна симптоматика парвовірусної інфекції відзначалася лише у 2-х випадках, анемія I-II ступеню тяжкості у 5-х вагітних (46,8%).

У контрольній групі імуноферментним методом було виявлено 2 випадки парвовірусної

інфекції. Ці жінки мали терміни вагітності 36 та 38 тижнів та не мали жодних ускладнень з боку вагітності та стану плода.

Найбільшу кількість зразків сироватки (41,0%) отримано від пацієнтів, які не мали специфічного імунітету; в 32,0% випадків встановлено перенесену в минулому інфекцію; в 15,0% випадків виявлено гостру інфекцію, у 12,0% випадків було зареєстровано парвовірусну інфекцію, інфікування якою відбулось протягом останніх 7-120 днів.

Результати постановки ІФА на виявлення антитіл Ig M, Ig G до парвовірусу В19 у сироватках крові:

Порівняння вмісту антитіл Ig M та Ig G у жінок інфікованих парвовірусною інфекцією (M±m)

Ig M (n=46)	Ig G (n=37)
0,575 ± 0.058	1,485 ± 0,167*

Примітка:* – статистично вірогідна відмінність вмісту імуноглобулінів у жінок з гострою парвовірусною інфекцією та у носіїв парвовірусу В19 (p < 0,001)

Результати ІФА на виявлення антитіл Ig M, Ig G до парвовірусу В19 у сироватці крові обстежених жінок основної групи (n=130)

Ig M	Ig G
0,378 ± 0,057	0,754 ± 0,097*

Примітка:* – статистично вірогідна відмінність вмісту Ig M та Ig G (p < 0,01)

Висновки

Проведений аналіз рівня інфікованості вагітності парвовірусом В19 вагітних із різними ускладненнями показав, що парвовірусна інфекція безперечно впливає на формування патології вагітності та репродуктивні втрати. Частота загибелі плода при парвовірусній інфекції під час вагітності I триместрі складає 13,0%, а розвитку неімунної водянки плода в II триместрі – 9,0%.

Найменший ризик перинатальних втрат при парвовірусному інфікуванні спостерігається в III триместрі вагітності. Ризик розвитку неімунної водянки в III триместрі становив 2,0% ± 0,40%. Отримані результати дослідження підтверджують доцільність обстеження вагітних жінок та проведення лабораторної діагностики на наявність антитіл до парвовірусу В19 з метою зниження перинатальних втрат.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башмакова М. А., Савичева А. М. Парвовирусная инфекция В19 при беременности. Пренатальная диагностика. – М.: Реальное время. – Т. 4. – N 2-2005. – С. 94-96.
2. Дудина К. Р., Знайко О. О., Ющук Н. Д. Парвовирусная В19 инфекция и ее клинические проявления // Тер. арх – 2007. N 11 – С. 75-78.
3. Макарова О. В., Алешкина В. А., Савченко Т. Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. // Мед. пресс-информ, 2007. – 464 с.
4. Маянский А. Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать-плод» (часть I). // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009 – том 1 N4., С. 12-19.
5. Сичова В. В., Ширококов В. П. Парвовірус – новий етіологічний агент «старих захворювань» // Український медичний альманах. – 2000. – т. 3 – № 2, С. 209-213
6. Скулдербранд-Спарр Л., Толфвенстам Т., Пападоджиннакис Н., Варен Б., Бролиден К., Ньюман М. Парвовірус В19: взаємозв'язок з внутріутробною смертю плода в третьому триместрі вагітності. // Русский медицинский журнал. – 2006 – N 11. – с. 829-833.
7. Butchko A. B., Jordan I. A. Comparison of three commercially available serologia assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (Ig M) and Ig G antibodies in sera of pregnant woman // Clin Microbiol. – 2004. – № 42 (7). – P. 3191-3195.
8. Crane J. Society of Obstetricians of Canada. Parvovirus B19 infection in pregnancy. // J. Obstet. Gynecol. Can. 2002. – v.24. – N 9. – P. 727-743
9. Koch W. C., Hanger J. H., Barnstein B. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. // Pediatr. Infect. Dis. – 1998. – v. 17. – p. 489.
10. Vafaie J., Schwartz R. A. Parvovirus B19 infections // International Journal of Dermatology. – 2004. – Vol. 43. (10). – p. 747-749.

**В19-ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ,
ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ, ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ.***Н. П. Бондаренко, С. В. Осадчук, Т. Т. Нарытник*

Национальный медицинский университет
им. О. О. Богомольца;
родильный дом № 7 г. Киева
(г. Киев, Украина)

Резюме: Целью исследования явилось изучение влияния парвовирусной инфекции на течение беременности. Методом иммуноферментного анализа на наличие антигенов Ig M и Ig G к парвовирусу В19 проведено обследование 130 женщин с осложнённым течением беременности (43 беременных – в I триместре, 46 беременных – во II триместре и 41 беременной в III триместре), а также 40 женщин с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах. У всех обследованных женщин были исключены другие возбудители TORCH-инфекции. Установлено, что инфицирование беременной женщины парвовирусом В19 влияет на возникновение таких осложнений, как угроза прерывания беременности, преждевременные роды, развитие неиммунной водянки плода, плацентарной дисфункции, пороков развития, дистресса плода, анемии, асфиксии новорожденных. Вероятность потери плода уменьшается по мере прогрессирования беременности.

Ключевые слова: парвовирус В19, парвовирусная инфекция во время беременности, неиммунная водянка плода, иммуноферментная диагностика парвовируса.

**SIGNIFICANCE, LAB-DIAGNOSTICS AND IMPACT
OF B19-PARVOVIRUS INFECTION ON COURSE
OF PREGNANCY***N. P. Bondarenko, S. V. Osadchuk, T. T. Narytnik*

National Medical University named
by O.O. Bogomoletz,
Maternity hospital № 7
(Kiev, Ukraine)

Summary: The purpose of investigation is to study the influence of parvovirus infection (PVI) on gestation. The investigation of 130 pregnant women with different gestational complications (43 patients in I trimester, 46- in II and 41 in III) and 40 women with uncomplicated gestation in I,II and III trimester is carried out. It was made an immune-enzyme analysis for PVI B12 immunoglobulins G and M. All other TORCH agents are excluded at all patients. It is found out, that PVI infection by pregnancy is associated with such complications, as abortion, preterm labour, nonimmune hydrops fetalis, congenital malformation, placental disfunction, distress, asphyxia, anemia. The probability of fetal death decreases by pregnancy progressing. The investigation results confirm the expedience of PVI Ig diagnostic by pregnancy for perinatal loss decreasing.

Key words: parvovirus B19, parvovirus infection in pregnancy, nonimmune hydrops fetalis.

Рецензент: Завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шурика д.м.н., професор Жук С.І.

УДК 618.2/.39-055.2.:615.

**А. М. Громова, Т. Ю. Ляховская,
Е. А. Тарановская,
Н. И. Митюнина**

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская
стоматологическая академия», кафедра
акушерства и гинекологии
(г. Полтава, Украина)

ЗАВИСИМОСТЬ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, НУЖДАВШИХСЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: перинатальная
заболеваемость и смертность,
интенсивное лечение новорожденных.

Резюме. Проведено изучение основных причин заболеваемости и смертности среди новорожденных и особенностей течения беременности и родов женщин, дети которых находились в отделении интенсивной терапии новорожденных (ОИТН). За 2009-2011 года пролечено 505 детей, среди которых доношенных было 265 (52,5%). В структуре заболеваемости преобладали гипоксически-ишемическая энцефалопатия, врожденные аномалии, внутриутробное инфицирование, тяжелая асфиксия. У женщин, новорожденные которых находились в ОИТН, гинекологические заболевания наблюдались чаще в 2,8 раза, экстрагенитальная патология – в 2,2 раза чаще, инфицированность – почти в 3 раза чаще. Осложненное течение было в 65,5% родов. Комплексный подход к оздоровлению женщин, регионализация акушерской и неонатологической помощи, бережное ведение физиологических и патологических родов дадут возможность улучшить показатели перинатальной заболеваемости и смертности

ВСТУПЛЕНИЕ

Перинатология определяет основную цель акушерства – сохранить здоровье матери и помочь родить ей здорового ребенка. Материнский организм является внешней средой для развития эмбриона и плода, поэтому его развитие зависит от состояния здоровья матери и отца. В период внутриутробного существования закладывается «сценарий» здоровья человека практически на всю жизнь. Риск внутриутробных заболеваний у плода в 50 раз выше, чем в последующие периоды постнатальной жизни. Каждую минуту в мире умирает 20 детей в возрасте до 5 лет. Это означает, что около 30 тыс. детей умирает каждый день, а больше 10 млн. – каждый год, из них 4 млн. – смертей новорожденных. Около 2/3 неонатальных смертей случаются в первую неделю жизни, а 2/3 из них – в первые 24 часа жизни. Каждый год 4 млн. детей рождаются мертвыми [1,2]. Таким образом, улучшение перинатального и неонатального исхода означает снижение перинатальной и неонатальной смертности; снижение ранней и поздней неонатальной заболеваемости, уменьшение особенно тяжелых последствий у больных новорожденных в случае их выживания; улучшение в дальнейшем качества жизни как новорожденных, так и их семей [3].

К основным факторам, влияющим на перинатальное здоровье, относятся учащение экстра-

генитальной патологии у беременных; наличие инфекций, передающихся преимущественно половым путем, негативные последствия беременности (невынашивание, преждевременные роды); высокая частота оперативного родоразрешения. Особую тревогу вызывает высокий процент доношенных детей, нуждающихся сразу после рождения в интенсивной терапии и реанимации [4,5]. Повышенный научный и практический интерес к данной проблеме побудил нас к изучению этого вопроса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение основных причин заболеваемости и смертности доношенных и недоношенных новорожденных, а также особенностей течения беременности и родов, в результате которых родились доношенные дети, требовавшие лечения в отделении интенсивной терапии новорожденных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами проведен клиничко-статистический анализ историй развития новорожденных, пролеченных в ОИТН на протяжении 2009-2011 гг. Также проанализированы 84 обменные карты и истории родов женщин, дети которых после рождения находились в ОИТН Полтавского городского клинического родильного дома в 2011 году.

© А. М. Громова, Т. Ю. Ляховская, Е. А. Тарановская, Н. И. Митюнина

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За три года в городском клиническом родильном доме родилось 8549 детей, в том числе, в 2009 году – 2898 новорожденных, в 2010 году – 2823 детей и в 2011 году – 2828 детей; из них доношенными были соответственно 2718 (95,6%), 2711 (95,5 %) и 2750 (94,1 %), соответственно. Перинатальная смертность в 2009 году составила 10,80 ‰, в 2010 году – 6,30 ‰, а в 2011 году – 7,35 ‰. В 2011 году мертворождаемость была 4,5 ‰, а ранняя неонатальная смертность – 2,8 ‰. В зависимости от сроков беременности показатели перинатальной смертности распределились следующим образом: в 2009 году недоношенных детей было 75 %, доношенных – 25 %; в 2010 году это соотношение почти не изменилось – 77,8 % недоношенных детей и 22,2 % доношенных, а в 2011 году возросло количество доношенных умерших детей, которое составило 33,3 % против 66,7 % недоношенных. Показатели частоты и основные причины неонатальной смертности представлены на рис. 1.

Остается достаточно высокой и продолжает тревожить заболеваемость новорожденных. В 2009 году она была 172,9 ‰, в 2010-154,4 ‰,

в 2011-169,2 ‰. Если среди доношенных детей она остается относительно стабильной и составляет 124,6 ‰, то среди недоношенных заболеваемость составляет 963,7 ‰, что в 7,7 раза выше. Особое беспокойство вызывает большое число детей, нуждающихся в интенсивном лечении сразу после рождения. И если относительно высокий процент лечения недоношенных новорожденных в ОИТН можно оправдать, то пребывание доношенных детей в отделении вызывает особую тревогу.

На протяжении 2009-2011 гг. в ОИТН пролечено всего 505 детей (5,9 % от числа всех рожденных детей в родильном доме), из них доношенных 265 (52,5 %), недоношенных 240 (47,5 %). Умерло 5 доношенных (летальность 1,9 %) и 14 недоношенных (летальность 5,8 %) детей. По годам показатели распределились следующим образом: в 2009 году пролечено 90 (51,7 %) доношенных детей, в 2010-91 (56,0 %) а в 2011-84 (49,7 %) ребенка. Как видно из приведенных данных, более половины детей пролеченных в ОИТН составляли доношенные дети. Структура заболеваемости доношенных и недоношенных новорожденных в ОИТН представлена на рис. 2.1, 2.2.

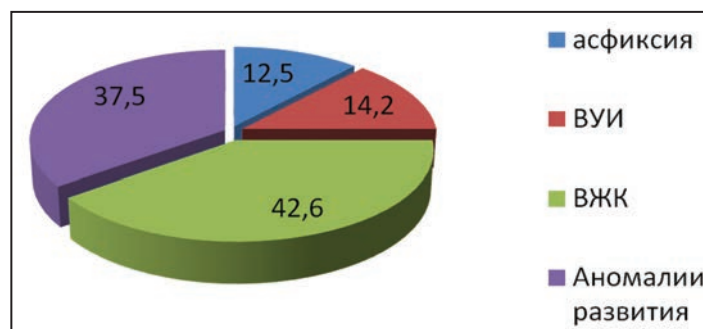


Рис. 1. Основные причины неонатальной смертности

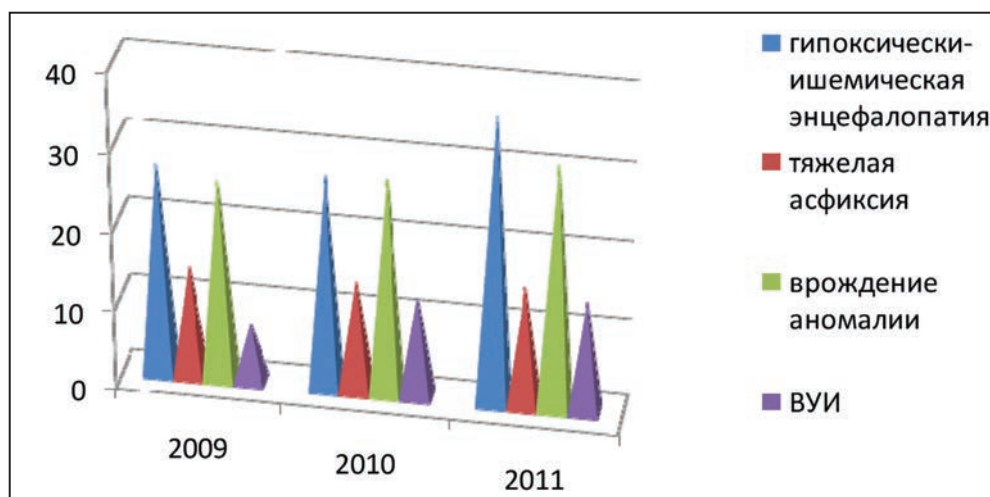


Рис. 2.1. Структура заболеваемости доношенных новорожденных в ОИТН родильного дома

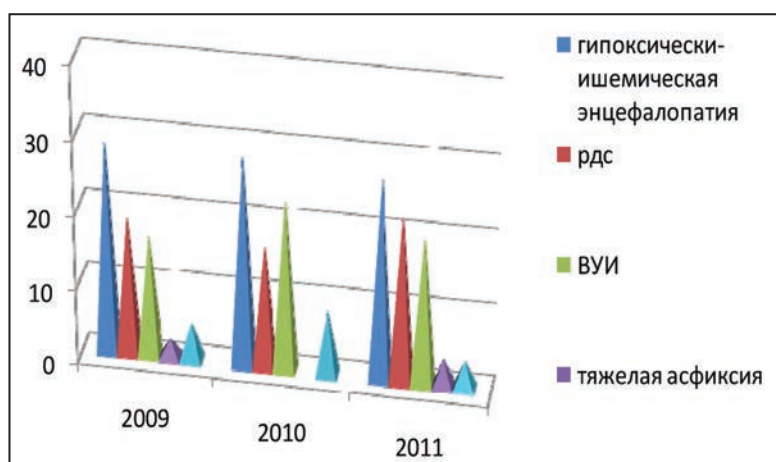


Рис. 2.2. Структура заболеваемости недоношенных новорожденных в ОИТН родильного дома

Особую тревогу вызывает рост числа врожденных аномалий развития у детей. Так, если в 2008 году из числа всех доношенных новорожденных аномалии выявлены у 57 (20,5%), то в 2009 году таких детей было 86 (25,9%), в 2010-90 (28%), а в 2011-115 (31,5%). В ОИТН пролечены 44 ребенка: в 2008 году 6 (6,3%) детей, в 2009 году – 10 (11,1%) детей, в 2010 году – 16 (17,6%) детей, в 2011 году – 12 (14,2%) новорожденных. Среди пороков развития наиболее часто встречались: ВПР сердца – 39,2%, ВПР половых органов у мальчи-

ков – 23,5% (неопущение яичек, гипоспадия), ВПР костно-мышечной системы – 10,3%, (полидактилия, дефекты конечностей, позвоночника) (рис. 3).

Также за последние годы отмечается стойкая тенденция к учащению внутриутробного инфицирования плода. За нашими данными, в 2008 году таких детей родилось 17 (6,1%), в 2009 году – 25 (7,5%), в 2010 году – 42 (13,0%), в 2011 году – 54 (14,7%) внутриутробно инфицированных детей. Из них в ОИТН пролечено соответственно по годам 10 (10,5%), 12 (13,3%), 8 (8,8%) и 13 (15,5%) детей (рис. 4).



Рис. 3. Частота аномалий развития доношенных детей

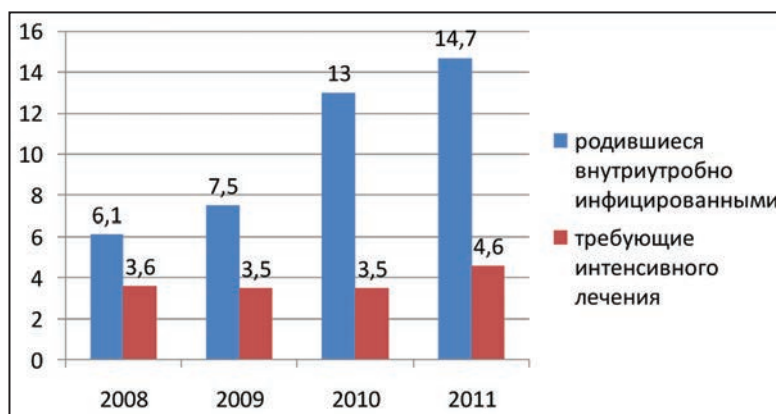


Рис. 4. Частота родившихся внутриутробно инфицированных детей

Трудно смириться с высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности, поскольку многие случаи можно предотвратить с помощью известных, доступных и недорогих технологий при условии, что они будут доступными всем.

Факторами пренатального риска являются: мертворождение в анамнезе; рождение детей с ВПР; смерть предыдущих детей в неонатальном возрасте; невынашивание беременности; рождение детей с хромосомной патологией в анамнезе матери; наследственная патология в семье; возраст матери свыше 35 лет. Факторы перинатального риска: экстрагенитальная патология матери; дисфункция плаценты; угроза прерывания беременности; острые и хронические урогенитальные инфекции; персистенция возбудителей перинатальных TORCH-инфекций у матери, гестоз; кровотечение при беременности; изосенсибилизация по Rh фактору и ABO; многоводие, маловодие; ЗВУР; неправильное положение плода; отслойка плаценты; дистресс плода; патологические роды.

Учитывая высокий процент доношенных детей, пролеченных в ОИТН, нами проанализированы обменные карты и истории родов 84 женщин, новорожденные которых нуждались в интенсивном лечении в 2011 году.

Как показал проведенный анализ, у большинства женщин отмечался осложненный гинекологический анамнез. В том числе, заболевания половых органов были у 63 (75 %) человек, искусственные аборты – у 46 (54,8 %), самопроизвольные выкидыши у 11 (13,1 %) женщин. Обращает на себя внимание высокая частота экстрагенитальной патологии у обследованных женщин, что составляло 54 (64,3 %) случая и было в 2,2 раза выше, чем в группе женщин, родивших здоровых детей. Заболевания сердечно-сосудистой системы были отмечены в 9 (10,7 %) случаях, дыхательной – в 7 (8,3 %) случаях, пищеварительной у 10 (11,9 %) женщин, патология эндокринной и мочевыделительной систем наблюдалась по 14 (16,7 %) случаев в каждой группе. Отмечен высокий уровень женщин, не обследованных на инфекции, передающиеся преимущественно половым путем – 43 (51,3 %) случая. Среди 41 (48,7 %) из обследованных особ 27 (65,8 %) были инфицированы. Среди новорожденных на TORCH-инфекцию методом ПЦР обследовано 32 (38,1 %) ребенка, из них у 23 (13,6 %) были получены положительные результаты.

В группе обследованных первые роды были у 40 (47,6 %), а повторные – у 44 (52,4 %) женщин. Беременность протекала с угрозой прерывания в 21 (25,0 %) случае. Анемия диагностирована у 15 (17,9 %), дисфункция плаценты – у 26 (30,9 %),

преэклампсия – у 4 (4,8 %) беременных. Патология амниона выявлена у 19 (22,6 %) пациенток, причем многоводие диагностировано у 5 (6,0 %), а маловодие – у 14 (16,7 %) беременных. Своевременными были роды у 68 (81,0 %) женщин, а у 16 (19,0 %) обследованных роды были запоздалыми, что в 6 раз чаще, чем в целом по родильному дому.

Тяжелая асфиксия при рождении у детей от срочных родов была в 6,0 %, а при запоздалых родах – в 9,6 %, что у 1,6 раза выше. Необходимо отметить, что у 55 (65,5 %) родильниц роды протекали с осложнениями, а в целом по родильному дому осложненные роды составляли 29,0 %, что в 2,3 раза ниже. Амниотомия проводилась в 16 (19,0 %) случаях. Показаниями к амниотомии были индуцированные роды у 11 (13,0 %), плоский плодный пузырь – у 5 (6,0 %) женщин. Несвоевременное излитие околоплодных вод отмечено в 14 (16,7 %) случаях: преждевременное – у 6 (7,1 %), а ранее – у 8 (9,6 %) рожениц.

Проведенный анализ показывает, что женщины, дети которых после рождения находились на лечении в отделении интенсивной терапии, имели высокий уровень заболеваемости половых органов, экстрагенитальной патологии, заражения инфекциями, передающимися преимущественно половым путем. У них отмечена высокая частота осложненного течения беременности (угроза прерывания, дисфункция плаценты, патология амниона), запоздалых родов, несвоевременного излития околоплодных вод, оперативного родоразрешения. Частота осложнений при запоздалых родах как со стороны матери, так и со стороны плода возросла в несколько раз. Среди диагнозов у новорожденных наиболее часто встречались гипоксически-ишемические поражения ЦНС, аномалии развития, внутриутробное инфицирование, асфиксия.

Выводы

1. Вопросами, которые необходимо решать в первую очередь, являются: стандартизация и совершенствование качества медицинской помощи при врожденных пороках развития, бережное ведение физиологических и осложненных родов, своевременная диагностика и родоразрешение при перенесенной беременности, диагностика инфицирования в пренатальном периоде.
2. Стратегия перинатальной помощи включает: регионализацию акушерской и неонатологической помощи в соответствии с уровнем ее предоставления; интеграцию акушерской и неонатологической помощи в перинатальную; концентрацию современного оборудования для обеспечения своевременного предостав-

ления медицинской помощи соответственно уровню; усовершенствование организационно-медицинских технологий ухода за новорожденными; уменьшение риска инвалидизации новорожденных при выхаживании глубоко недоношенных и больных младенцев. Таким образом, развитие сети перинатальных центров, акушерских стационаров соответственно

степени риска, реорганизация неонатологической службы в направлении обеспечения интенсивной терапии плода, внутриутробной и неонатальной хирургии, подготовка высококвалифицированных специалистов перинатологов, акушеров-гинекологов и неонатологов будут способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи новорожденным, снижению перинатальной смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лук'янова О. М. Безпечне материнство – важливий профілактичний напрямок в охороні здоров'я матері і дитини / О. М. Лук'янова // Здоров'я жінки. – 2003. – № 1. – С. 4-9.
2. Шунько Є. С. Організація медичної допомоги новонародженим – проблеми та перспективи / Є. С. Шунько // Жіночий лікар. – 2007. – № 6. – С. 9-10.
3. Инфекции в акушерстве и гинекологии; под ред. проф. Чайки В. К. – Донецк, 2006. – 636 с.
4. Школьник О. С. Сучасні аспекти профілактики патологічного стану плода у жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування / О. С. Школьник, А. В. Самохвалова, І. А. Потапов // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гинекологів України. – Київ, Інтермед. – 2007. – С. 758-760.
5. Ляховська Т. Ю. Вплив ускладненого перебігу вагітності і пологів на стан доношених новонароджених, які потребували інтенсивного лікування / Т. Ю. Ляховська, Л. М. Добровольська, Н. І. Мітюніна // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гинекологів України. – Київ, Інтермед. – 2008. – С. 163-165.

ЗАЛЕЖНІСТЬ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ І СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПОТРЕБУВАЛИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

*А. М. Громова, Т. Ю. Ляховська, О. О. Тарановська,
Н. І. Мітюніна*

ВДНЗ України «Українська медична
стоматологічна академія»
(м. Київ, Україна)

Резюме. Проведено вивчення основних причин захворюваності й смертності серед новонароджених та особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок, діти яких знаходились у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). За 2009-2011 роки проліковано 505 дітей, серед яких доношених було 265 (52,5%). У структурі захворюваності переважали гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, вроджені аномалії, внутрішньоутробне інфікування, тяжка асфіксія. У жінок, новонароджені яких перебували у ВІТН, гінекологічні захворювання відмічені у 2,8 рази частіше, екстрагенітальна патологія – у 2,2 рази частіше, інфікованість майже у 3 рази частіше. Ускладнений перебіг мали 65,5% пологів. Комплексний підхід до оздоровлення жінок, регіоналізація акушерської та неонатологічної допомоги, дбайливе ведення фізіологічних та патологічних пологів дадуть можливість покращити показники перинатальної захворюваності та смертності.

Ключові слова: перинатальна захворюваність і смертність, інтенсивне лікування новонароджених.

DEPENDENCE OF PREGNANCY, CHILDBIRTH AND CONDITION OF NEWBORNS REQUIRED INTENSIVE CARE

*A. M. Gromova, T. Yu. Liakhovska, O. O. Taranovska,
N. I. Mitunina*

Higher state educational establishment of Ukraine
«Ukrainian medical stomatological academy»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The studying of the major causes of morbidity and mortality among infants and features of pregnancy and childbirth in women whose children were in the intensive care unit was confirmed (ICU). 505 children were treated, including 265 (52.5%) full-term children during 2009-2011 years. Hypoxic-ischemic encephalopathy, congenital anomalies, intrauterine infection, severe asphyxia were dominated in all cases of disease. In women, newborns which were in ICU, gynecological diseases were marked in 2.8 times, extragenital pathology in 2.2 times, infection almost in 3 times more often. 65.5% deliveries had advanced course. Complex approach to healing women, regionalization of obstetric and neonatology, cautious of physiological and pathological delivery will improve perinatal morbidity and mortality.

Key words: perinatal morbidity and mortality, neonatal intensive care.

*Рецензент: професор кафедри акушерства та гінекології № 1
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця,
д.м.н., професор Венцківська І. Б.*

УДК: 575.224:577.213 / .215:57.008.7

О. Я. Гречаніна², В. А. Гусар¹,
Ю. Б. Гречаніна², С. І. Жаданов³,
Т. Шурр³, А. Л. Фадєєва²

Спеціалізований медико-генетичний центр¹,
Інститут клінічної генетики ХНМУ²,
(Харків, Україна)
Департамент антропології Університету
Пенсільванії³,
(Філадельфія, США)

ВИЗНАЧЕННЯ ТОЧКОВИХ МУТАЦІЙ В МІТОХОНДРІАЛЬНІЙ ДНК З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ ПЛР І РЕСТРИКЦІЙНОГО АНАЛІЗУ

Ключові слова: ПЛР, рестрикційний
аналіз, мтДНК, синдром Лея, Кернса-
Сейра, Пірсона, NARP, MERRF, MELAS.

Резюме. У цій статті представлені дані про пошук точкових мутацій мтДНК при синдромі Лея, Кернса – Сейра, Пірсона, NARP, MERRF, MELAS з використанням методу ПЛР та рестрикційного аналізу. На основі пошуку точкових мутацій мтДНК у 49 пацієнтів з клінічно встановленими мітохондріальними захворюваннями, ми наводимо складність уточнюючої молекулярної діагностики та її високу діагностичну ефективність. Наведено випадок виникнення, описаної вперше в Україні, гетероплазмичної мутації *de novo* 12706 C ND5 мтДНК, асоційованої з клінічним проявом фатального синдрому Лея (Leigh syndrome). Наведені дані підкреслюють важливість включення секвенування гену ND5 в діагностичний протокол при мітохондріальних цитопатіях.

Вступ

Точні методи лабораторної діагностики мітохондріальних захворювань (МЗ) стали доступні тільки після повного секвенування мітохондріального генома, яке було завершено на 20 років раніше ядерного (1981 р.), а також після розробки методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та методу рестрикції. Разом з тим генетичні причини виникнення ряду мітохондріальних синдромів були знайдені трохи більше 20 років тому [6,9,27], хоча деякі з синдромів були описані задовго до цих відкриттів (синдром Лебера – 1871 р. [11], синдром Лея – 1951 р. [12], синдром Кернса-Сейра – 1958 р. [10] та ін.). На сьогоднішній день встановлено, що мутації в мітохондріальній ДНК (мтДНК) відбуваються в 5 разів частіше, ніж в ядерній ДНК. Відомо більш 150 патогенних точкових мутацій і більш 100 крупних реорганізацій молекул мтДНК [7].

У зв'язку з тим, що однією з основних функцій мітохондрій в організмі людини є енергетична функція, при мітохондріальній патології, в першу чергу, вражаються тканини і органи, які споживають велику кількість енергії – мозок, серце, скелетна мускулатура, сітківка ока, ниркові каналці, ендокринні залози [1,18]. Це обумовлює і головні ознаки мітохондріальної патології – мультисистемність, прогресуючий характер захворювання. Проте патологічні стани органів при мітохондріопатіях не є специфічними, вони мо-

жуть бути обумовлені і іншими захворюваннями [1-3]. Діагностика МЗ тільки на підставі клінічної картини недостатня, для точної діагностики потрібне проведення сучасних досліджень – МРТ головного мозку, електроміографії, цитологічних досліджень біоптатів тканин, імуногістохімічних досліджень цитохромоксидази, сукцинатдегідрогенази, НАДН, АТФ-ази та ін., а також вимірювання активності окремих мітохондріальних ферментів та їх комплексів в гомогенатах м'язів, дослідження електронно-мікроскопічними методами структури мітохондрій, дослідження полярографічними методами поглинання кисню ізольованими мітохондріями, вимірювання рівня лактату в плазмі крові та спинномозковій рідині (СМР) та неінвазивне вимірювання рівня лактату в головному мозку і СМР сучасними методами МРТ класичних біохімічних показників [2,3]. Підтверджуюча діагностика мітохондріальної патології за допомогою методів молекулярної діагностики набуває особливої актуальності.

Молекулярне дослідження повинне бути спрямованим на клінічний фенотип. Багатодисциплінарний підхід вкрай необхідний для уточнюючої діагностики МЗ, бо пацієнтів не завжди можливо зразу віднести до одного із клінічно визначених синдромів. Пошук мутацій спеціалістами молекулярної діагностики потребує знання клінічного діагнозу.

На підставі пошуку точкових мутацій мтДНК у 32 пацієнтів із певними клінічно визначеними МЗ, ми доводимо складність уточнюючої молекулярної діагностики і її високу діагностичну ефективність. Наводиться описана вперше в Україні мутація 12706 С ND5 мтДНК, асоційована із синдромом Лея (Leigh syndrome).

МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета і завдання дослідження – пошук точкових мутацій у мітохондріальному геному пацієнтів із клінічно встановленим діагнозом МЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В обстеженій групі з 49 пацієнтів з підозрою на мітохондріальну патологію була проведена комплексна: клінічна, біохімічна і молекулярна діагностика. Така кількість пацієнтів була відібрана із 203 обстежених з підозрою на МЗ на підставі наявності у них клінічно встановлених нозологічних форм МЗ. Спектр досліджених мутацій визначався клінічними формами і частотою певних мутацій. Молекулярне дослідження біологічних зразків пацієнтів виконувалось в Департаменті антропології Університету Пенсільванії (Prof. T.G. Schurr, Ph.D., MD.S.I. Zhadanov, Філадельфія, США), в лабораторії цитоплазматичної спадковості Інституту генетики і цитології НАН Білорусі (проф. Н.Г. Даниленко), в лабораторії молекулярної діагностики ХСМГЦ (к.мед.н.В.А. Гусар, м.н.с. А.Л. Фадєєва).

В якості біологічного матеріалу використовувалася ДНК, виділена з лейкоцитів периферичної крові. Виділення ДНК проводили з використанням тест-системи НПФ «ЛПТЕХ», а також фенол-хлороформною екстракцією. Для виявлення мутацій мтДНК застосовували метод ПЛР з подальшою рестрикцією. Ампліфікацію проводили у відповідності до протоколів дослідження. Рестрикційний аналіз проводили з використанням наступних рестриктаз: *HAE III*, *MspI*, *BglI* (НПО «Ферментас»). Результати детектували у агарозному (2-3%) та акриламідному гелях.

Делеції в мтДНК досліджували двома методами: методом Long PCR і методом із застосуванням трьох праймерів, який був розроблений в лабораторії цитоплазматичної спадковості Інституту генетики і цитології НАН Білорусі. Для long PCR використовувалися два специфічних праймера з послідовностями, гомологічними ділянкам за межами делеції (F і R) (рис. 1 а). В результаті застосування даної методики у разі відсутності делеції синтезується фрагмент мтДНК завдовжки 10,2 т.п.н., а за наявності тієї або іншої делеції синтезуються фрагменти меншого розміру.

Методика із застосуванням трьох праймерів дозволяє виявляти найбільш поширену делецію (виявляється ~ у 30% пацієнтів, які страждають на синдром Кернса-Сейра): послідовність прямого праймера (F) гомологічна ділянці за межами делеції, послідовність одного зворотного праймера (R1) – гомологічна стрічній ділянці за межами делеції,

Таблиця 1.

Спектр досліджуваних мутацій мтДНК в групі пацієнтів

Мутація	Синдроми	Кількість досліджених зразків
T8993G в гені ATR6	Синдром Лея і синдром NARP	9
A8344G в гені тРНК ^{lys}	Синдром MERRF	7
A3243G в гені тРНК ^{leu}	Синдром MELAS	27
Делеція крупного фрагмента молекули мтДНК	Синдром Кернса – Сейра, синдром Пірсона, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія	6

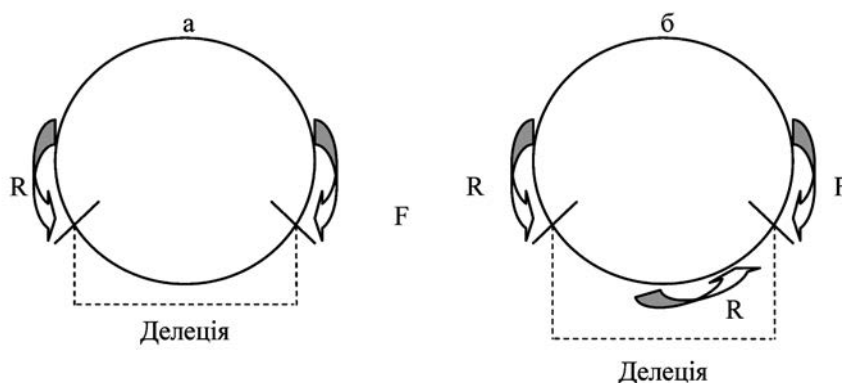


Рис. 1. а) Схематичне зображення праймерів для виявлення делецій мтДНК методом long PCR; б) Схемне зображення праймерів для виявлення найпоширенішої делеції мтДНК методом з більш низькими вимогами до якості ДНК.

а послідовність другого зворотного праймера (R2) гомологічна ділянці делеції (рис. 1 б). Умови ампліфікації були підібрані таким чином, що довга ділянка FR1 не синтезувалася. В результаті, за відсутності делеції синтезуються два фрагменти ДНК – FR1 (короткий, без синтезу ділянки можливої делеції) і FR2, а за наявності делеції – тільки один фрагмент FR1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Молекулярно-генетичне дослідження синдрому Лея і синдрому проводилось у відповідності з

вищеописаною методикою. Результати ампліфікації представлені на рис. 2.

Подальша рестрикція не виявила мутацію T8993G в гені АТР6. Результати представлені на рис. 3

Результати дослідження міссенс-мутації A8344G в гені тРНК^{lys} на синдром MERRF представлені на рис. 4 і 5.

Результати молекулярно-генетичного дослідження мутації A3243G в гені тРНК^{leu} на синдром MELAS представлені на рис. 6 та 7.

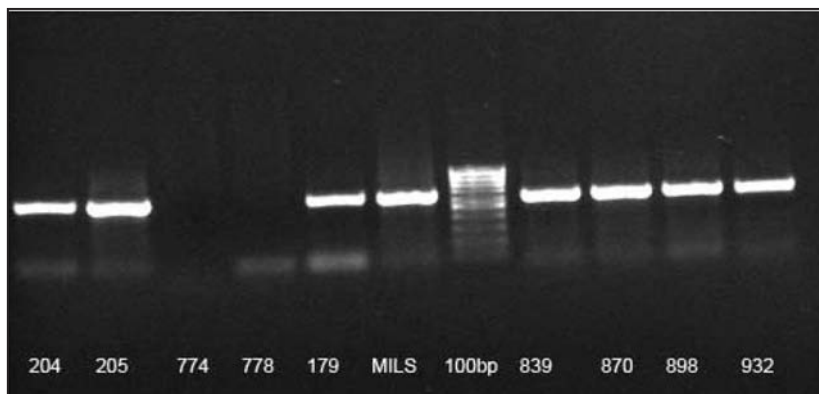


Рис. 2. Перевірка ампліфікації в агарозному гелі: 774, 778 – ампліфікація не пройшла; MILS (синдром Лея) – контрольний зразок з мутацією; 100 bp – маркер довжини фрагментів; 204, 205, 179, 839, 870, 898, 932 – ампліфікація пройшла успішно.

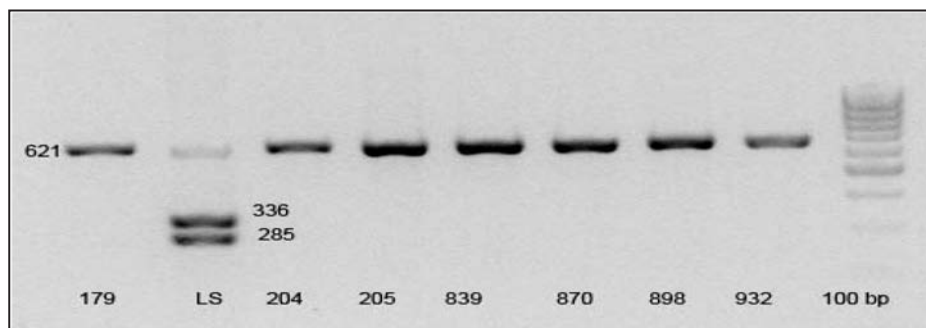


Рис. 3. Рестрикційні фрагменти в поліакріламідному гелі при дослідженні на мутацію T8993G в гені АТР6: 621 – довжина фрагмента без мутації (п.н), 336, 285 – довжини фрагментів, на які рестриктаза розрізає ген за наявності мутації (п. н.); 179, 204, 205, 839, 870, 898, 932 – досліджувані зразки без мутації, LS (MILS) – контрольний зразок з мутацією; 100 bp – маркер довжини фрагмента 100-1000 п. о.

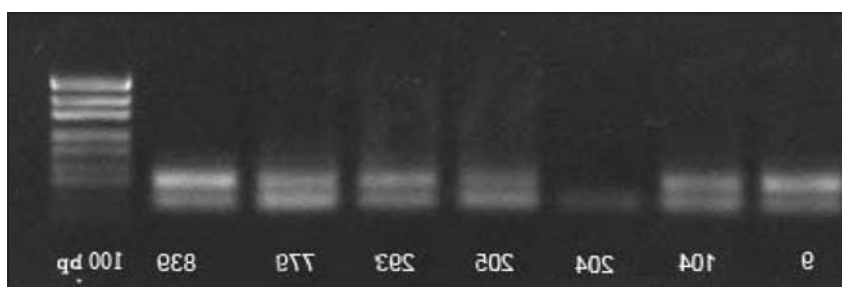


Рис. 4. Перевірка ампліфікації: 104 – ампліфікація не пройшла; 100 bp – маркер довжини фрагментів; 9, 104, 205, 293, 779, 839 – ампліфікація пройшла успішно.

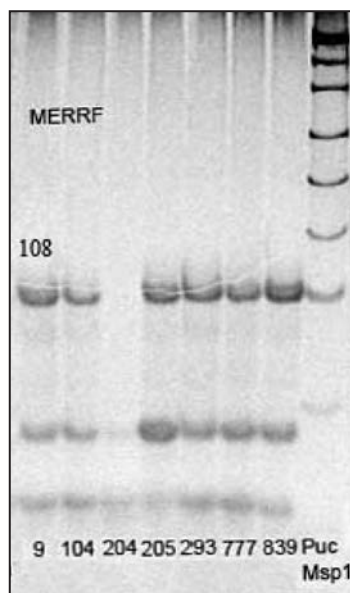


Рис. 5. Рестрикційні фрагменти в поліакриламідному гелі при дослідженні A8344G місенс-мутації в гені тРНК^{lys} мтДНК: 108 – довжина фрагмента без мутації (п. н.) (за наявності мутації рестриктаза розрізає ген на фрагменти з довжинами 73 і 35 п. н.); 204 – зразок, ампліфікація якого не пройшла; 9, 104, 205, 293, 777, 839 – досліджувані зразки без мутації; PUC Msp1 – маркер довжини фрагмента 100-1000 п. н.

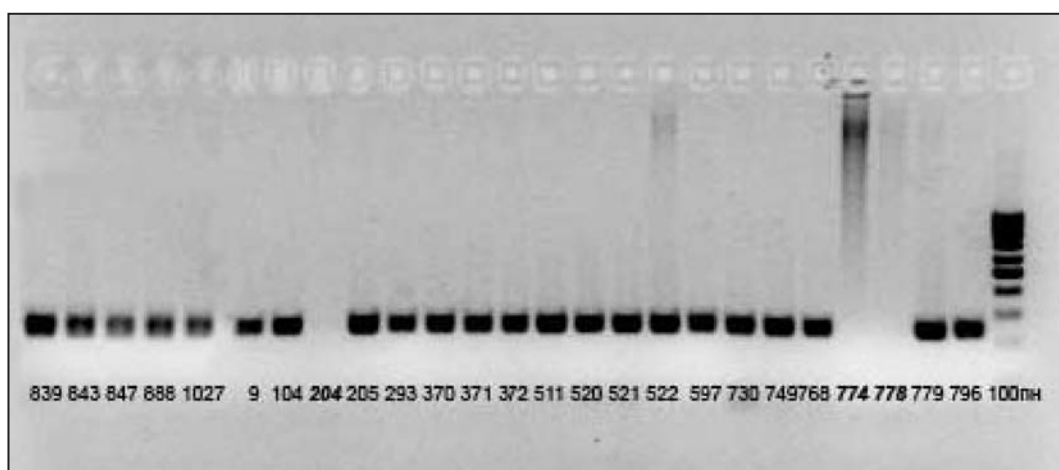


Рис. 6. Перевірка ампліфікації: 204, 774, 778 – ампліфікація не пройшла; 100 п. н. – маркер довжини фрагментів; 9, 104, 205, 293, 370, 371, 372, 511, 520, 521, 522, 597, 730, 749, 768, 779, 796, 839, 843, 847, 888, 1027 – ампліфікація пройшла успішно.

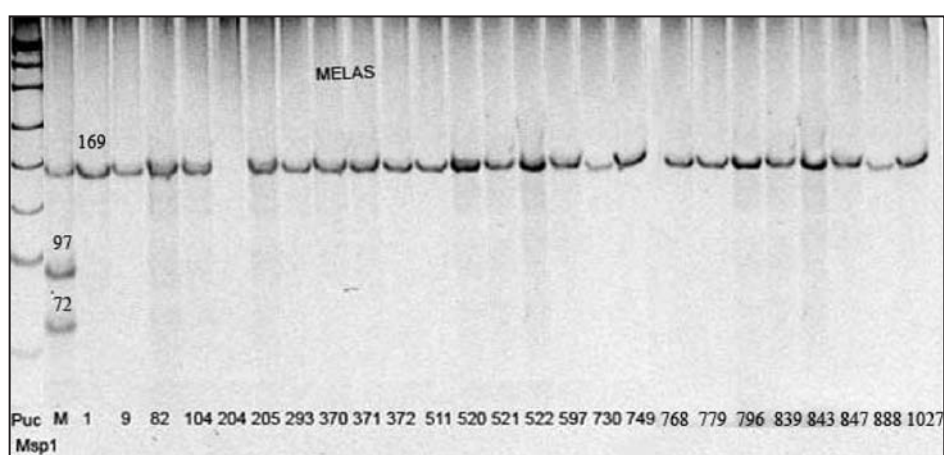


Рис. 7. Рестрикційні фрагменти в поліакриламідному гелі при дослідженні мутації A3243G в гені тРНК^{Leu} мтДНК: 169 – довжина фрагмента без мутації (п. н.); 97, 72 – довжини фрагментів, на які рестриктаза розрізає ген за наявності мутації (п. н.); M – контрольний зразок, узятий у гетероплазматичного носія мутації A3243G з переважанням копій мутантів тРНК^{Leu}; 204 – зразок, ампліфікація якого не пройшла; 1, 9, 82, 104, 205, 293, 370, 371, 372, 511, 520, 521, 522, 597, 730, 749, 768, 779, 796, 839, 843, 847, 888, 1027 – досліджувані зразки без мутації; PUC Msp1 – маркер довжини фрагмента.

Молекулярно-генетичне дослідження мутацій (делецій) на синдром Кернса-Сейра, синдром Пірсона і синдром прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії проведене з використанням методу Long PCR.

Дослідження зразків на наявність делецій мтДНК не виявило результатів, оскільки реакція ампліфікації не пройшла (рис. 8). Це може бути зв'язано з тим, що виділення ДНК з використанням тест-систем не завжди забезпечує вихід ДНК належної якості, або з тим, що якість ДНК знизилася в результаті тривалого зберігання.

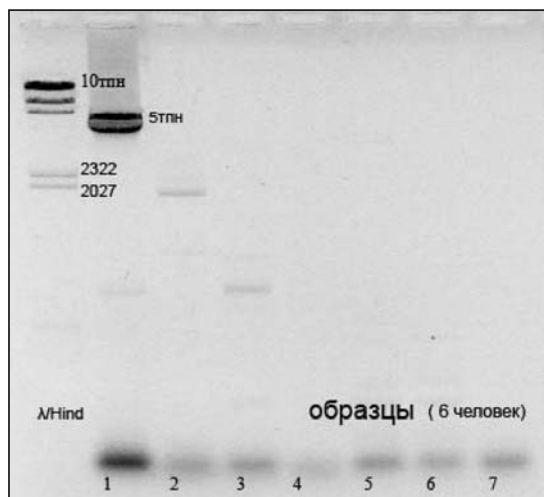


Рис. 8. Результати ампліфікації ДНК: 10 т.п.н. – довжина фрагмента без делеції; 5 т.п.н. – довжина фрагмента за наявності делеції; 1 – контрольний зразок мтДНК з делецією; 2, 3, 4, 5, 6, 7 – досліджувані зразки, ампліфікація яких не пройшла (немає ні фрагмента завдовжки 10 т.п.н., ні фрагментів більш короткої довжини λ / Hind – маркер довжини фрагмента 1 т.п.н. – 10 т.п.н.

При проведенні методу з використанням трьох праймерів найбільш поширеної делеції в зразках виявлено не було (рис. 9).

Дослідження окремих точкових мутацій мтДНК, асоційованих із синдромами MERRF, MELAS, синдромом Кернса-Сейра, Пірсона та синдромом прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії не дали позитивних знахідок, тому результати подальшого вивчення будуть надані в інших публікаціях.

З 2002 року в рамках спільного проекту «Всебічний аналіз епідеміології та механізмів експресії мітохондріальних хвороб у слов'янських популяцій східної України» з лабораторією молекулярної генетики й генетики розвитку людини при Інституті цитології й генетики Сибірського відділення РАН (м. Новосибірськ, Росія) і Департаментом антропології Університету Пенсільванії (м. Філадельфія, США) проведений детальний скринінг патогенних мутацій мтДНК і дослідження стану енергетичного обміну у обстежених хворих.

Мітохондріальна NADH-Хінон оксидоредуктаза (комплекс I дихального ланцюга; EC 1.6.99.3) – один з більших і найбільш складних міжмембранних ферментних комплексів. Цей фермент каталізує перенос електронів від NADH до убіхінону й переміщає протони з мітохондріального матрикса в міжмембранний простір. Потік електронів і протонів створює електрохімічний градієнт на внутрішній стороні мітохондріальної мембрани, що забезпечує функціонування протонного насоса, який використовується при синтезі АТФ. Комплекс I складається, принаймні, з 43 різних субодиниць, сім з яких кодується мтДНК (позначуваних ND1-6 і 4L), а інші – ядерною ДНК. Однак, скоординовані взаємодії між ядерним геномом і мітохондріальним, які забезпечують роботу цього життєво-необхідного комплексу протеїнів, залишаються до кінця не вивченими.

Спостереження над мітохондріальною патологією свідчить про значну питому вагу нейродегенеративних захворювань серед мітохондріопатій. Серед причин нейродегенеративних захворювань мітохондріального генезу дефіцит комплексу I дихального ланцюга був описаний у випадках нейродегенеративних розладів із пізньою маніфестацією, таких як хвороба Паркінсона, а також при важких неврологічних станах у немовлят і дітей грудного віку, що частіш за все проявляються синдромом Лея. За свідченням Liolitsa D. et.al [13] у пацієнтів із синдромом Лея зустрічаються різні ядерні генні дефекти і мутації мтДНК. Частіше

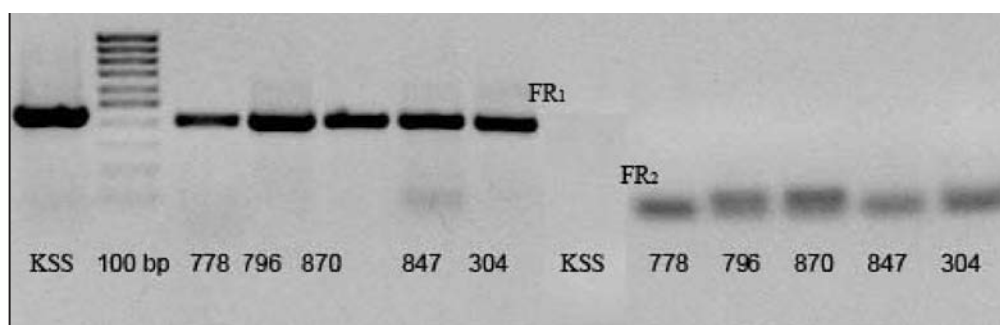


Рис. 9. Ампліфікована ДНК в агарозному гелі: FR1 – ділянка ДНК, що складається з фрагментів, розташованих за межами можливої делеції; FR2 – фрагмент можливої делеції, що містить; KSS – контрольний зразок мтДНК з делецією; 778, 796, 870, 874, 304 – досліджувані зразки; 100 bp – маркер довжини фрагмента.

за все – це мутації у мтДНК, які відбуваються в гені ND5, що, на думку авторів, дозволяє вважати ген ND5 «гарячою точкою» при мітохондріопатіях. Більшість таких мутацій описані як унікальні генетичні дефекти з неоднозначними патогенетичними ролями, оскільки не була доведена їхня асоціація з фенотипом синдрому Лея. Механізми експресії описаних мутацій все ще залишаються нез'ясованими. А. Morgan-Hughes J.A., Hanna M. G. [16] описали мітохондріальні енцефалопатії та припустили, що додатковими механізмами, які визначають фенотипічну експресію, можуть бути генетичний фон і екологічний фактор.

Наше спостереження (хвора Г.), яке наводиться, є випадком виникнення *de novo* гетероплазмичної мутації 12706 С ND5 у хворої, у якої клінічно маніфестував фатальний синдром Лея з незвичайним симптоматичним ушкодженням і асиметрією головного мозку. Раніше мутація 12706 С була описана як причина істотного

зменшення активності комплексу I у пацієнтів із Лея-подібним синдромом [20] і припущення її ролі у розвитку ідіопатичної хвороби Паркінсона. Між іншим, ще в 1996 Miller і Kelly підтвердили асоціацію гіпергомоцистеїнемії із хворобою Паркінсона, але на це не звернули увагу дослідники в подальшому.

Проведений філогенетичний аналіз позитивних випадків з мутацією 12706 С, який продемонстрував, що всі мутації відбулися при різних гаплогрупах мтДНК шляхом незалежних мутаційних подій. Даний аспект мутації 12706 С підтверджує її патогенетичне значення в розвитку синдрому Лея і вказує на її істотну роль при нейродегенеративних захворюваннях у різних родинах. Ми розглянули «злоякісні» мутації гена ND5 мтДНК і припустили, що деякі з них можуть мати загальні механізми експресії, які зачіпають функціонально важливі аспекти.

Клінічний опис випадку (табл. 2).

Таблиця 2.

Характер маніфестації та клінічні ознаки *de novo* гетероплазмичної мутації 12706 С гену ND5 у хворої Г. з синдромом Лея

Періоди онтогенезу	Ознаки	
проембріональний	Без прекоцепційної підготовки. У матері – часті інфекції. Вегето-судинна дистонія.	
ембріональний	Загроза переривання	
антенатальний	Переношена вагітність. Пізній гестоз.	
постнатальний	1 рік	відставання в психомоторному розвитку, неврологічні зміни – пірамідна недостатність, недостатня надбавка у вазі.
	2 роки	+ помірна лікворна гіпертензія
	7 років	Пневмонія, пароксизм важкої гіперактивності і гіпертензії (240 / 140 мм рт. ст), синусова тахікардія (ЧСС – 160-180), перманентна гіперглікемія, булімія, полідипсія, поліурія, біль в черевній і грудній порожнині, загальна слабкість
	7 років 1 міс.	В стаціонарі – гіповентиляція, центральні неврологічні порушення, правостороння м'язова гіпотонія, підвищення сухожильних рефлексів з рук справа, зниження – з ніг, позитивний с. Бабінського зліва, правосторонній парез VII пари ЧМН, екзотропія і ністагм. Свідомість ясна. Двостороння дольова пневмонія. Виділена E.coli. Брадіпное, загрожуюча гіпоксія. Назотрахеальна вентиляційна підтримка. МРТ: зміна густини спинномозкової рідини в лівій внутрішній капсулі, пошкодження правого базального ганглія, кортикальний ішемічний інфаркт, кортикальна гіпотрофія в лобово-скроневій області. Зупинка серця. Кардіопульмональна реанімація, відновлення спонтанної серцевої діяльності. Стабілізація стану.
	7 років 2 міс.	Ефективна інтенсивна медикаментозна терапія. Розвинувся персистуючий резидуальний геміпарез.
	7 років 3 міс.	Прогресуюча серцева недостатність. Легенева гіповентиляція. Низький діурез. Зниження маси тіла. Субфібрілітет, задишка, розлитий черевний біль. Двостороння дифузна інфільтрація легенів (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>), пірамідна недостатність, бульбарні порушення, пригнічений кашельний рефлекс і повна відсутність ковтальних рефлексів. Трахеотомія. ІВЛ. Промивання бронхів. При ЕхоКГ: легенева гіпертензія, дилатація правих відділів серця, трикуспідальна регургітація IV ст., гіпертрофія міокарду правого і дискенезія лівого шлуночка, перикардальний випот. WPW-синдром. КТ: множинні кісти, коркова атрофія, гідроцефалія з обмеженим лікворовідтоком. УЗД: токсичний набряк паренхіми печінки, нирок і підшлункової залози. Підвищення рівня ОА.
7 років 5 міс.	2-місячна госпіталізація позитивно вплинула на поліпшення серцевого викиду, регрес пневмонії, поліпшення неврологічного статусу. Батьки відмовилися від подальшого лікування.	
7 років 10 міс.	Хвора померла на фоні інтермітуючої пневмонії і зупинки серця.	

Молекулярно-генетичні дослідження.

Із зразків крові пробанда і її матері була виділена тотальна геномна ДНК. ДНК, виділена з м'язової тканини в позитивному випадку з мутацією 12706 С (випадок пробанда F.), описаному раніше, була люб'язно надана нам доктором А. Munnich и S. Lebon, для проведення порівняльного аналізу.

МтДНК аналізувалася за допомогою саузерн-блотт гібридизації, з наступною рестрикцією ферментами *SnaBI* и *PvuII*, для виключення мутацій/перебудов мтДНК, що часто зустрічаються. Регіон, що кодує мтДНК, був ампліфікований зі специфічним набором праймерів на ділянки, що перекриваються, розміром 3-4 Кб в обох пробандів. Обидва зразки були секвеновані з використанням BigDye Terminator Pre-Mix kits, v3.1 (Applied Biosystems), очищені з використанням Centri-Sep columns (Princeton Separations) і розігнані на секвенаторі ABI 3100 Gene Analyzers у Центрі Секвенування відділу генетики Університету Пенсільванії. Сиквенсові файли були впорядковані з використанням програми Sequencher 3.1 (GeneCodes Corp.) і рівнялися зі стандартною Кембриджською послідовністю (Cambridge Reference Sequence, CRS). Наявність мутації 12706 С ми підтверджували, використовуючи метод мутаційно-специфічної рестрикції з ферментом *BsaXI* з наступної ПЛР-ампліфікацією фрагмента 460 п. н. (позиції 12385-12845 т.п.н.). Крім того, був проведений скрінінг на мутацію ND5 серед 187 здорових осіб і пацієнтів з мітохондріальною хворобою, що підходять по гаплогрупам, обраних серед учасників з інших біомедичних проєктів.

Кількісне визначення рівня ДНК.

Кількість мутантної мтДНК у зразках крові і м'язової тканини визначали, використовуючи рестрикційний аналіз із надлишком ферменту *BsaXI*. Провели розподіл зразків в агарозному гелі та проаналізували шляхом лазерної денситометрії після фарбування етидіумом броміду. Рівень гетероплазмії був оцінений по фактичній піксельній інтенсивності різних фрагментів мтДНК у гелі [14].

Вторинна структура білка і молекулярне моделювання

Вторинна структура білка ND5 була проаналізована за допомогою комп'ютерної програми Proteomics ExPASy на сервері <http://us.expasy.org/cgi-bin/protscale.pl>). Упорядкування структури зразка дикого типу ND5, також як і мутантного зразка, було виконано з використанням *TMpred Program*, що доступна через сервер Швейцарського інституту (група біоінформатики) (<http://www.ch.embnet.org/software/TMPRED_form.html>), а застосування *Kyte-Doolittle* використане для аналізу гідропатії. Всі гідропатії як

для білка дикого типу, так і для мутантного білка, були обчислені при розмірі рамки 9.

У цілому з GenBank були взяті 974 амінокислотні послідовності і упорядковані з використанням CLUSTAL W, відповідно до протоколу UniProtKB (<http://www.ebi.uniprot.org>). Послідовності *ND5/NuoL/MnhA*, відібрані для упорядкування, включали наступні послідовності: *Homo sapiens* ND5 (P03915), *Bos taurus* (P03920), *Gallus gallus* (P18940), *Xenopus laevis* (P03922), *Salmo salar* (Q9ZZM3), *Brachydanio rerio* (Q9MIY0), *Strongylocentrotus purpuratus* (P15552), *Drosophila melanogaster* (P18932), *Triticum aestivum* (Q37680), *Neurospora crassa* (P05510), *Rhodobacter capsulatus* (RRC00609). Метод PHD був використаний для визначення вторинної структури (<<http://www.predictprotein.org>>).

Визначення PSI-BLAST ND5 області (домена) проводилося з використанням великої бази даних (nrdb90), включаючи послідовності з *Pfam-A*, інформація про які доступна на сервері *The DomPred Protein Domain Prediction* (<<http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/dompred/>>).

Філогенетичний аналіз.

Данні секвенування мтДНК родин пробандів і контрольних осіб при проведенні популяційного дослідження були проаналізовані за допомогою філогенетичного аналізу NETWORK [4], щоб визначити еволюційні відносини між гаплотипами, що мають мутацію 12706 С. Філогенетична мережа спочатку була побудована з використанням середнього алгоритму (reduced-median algorithm) [4] і потім змінена вручну.

Клінічний профіль.

Більшість мутацій ND5 часто призводять до розвитку різних нейродегенеративних синдромів з варіабельністю клінічних ознак [5,13], що вказує на залучення систем органів при наявності декількох генетичних дефектів. Коркова атрофія гемісфер, залучення базальних гангліїв, часте ушкодження стовбура мозку з відсутністю життєвих рефлексів, ділятаційна кардіоміопатія неодноразово спостерігалися при синдромі Лея [12, 17, 21] і з'явилися підставою для постановки діагнозу у випадку, описаному нами.

Початкова маніфестація синдрому Лея із симпатичним кризом впливає на ушкодження таламічних ядер і входить у список патогенних форм "діенцефальної епілепсії", розширюючи клінічну гетерогенність цього синдрому. З іншого боку, спостережувана автономна відповідь може бути наслідком раніше існуючого гідроцефального стану. Синдроми серцевих аритмій досить часто спостерігаються серед пацієнтів з мітохондріальними

порушеннями [19,30], також часто відзначаються у пацієнтів, обтяжених мутацією ND5 мтДНК [25]. Ці спостереження припускають, що мутації мтДНК і порушений енергетичний метаболізм відіграють схильну роль у розвитку аритмій.

ГЕНЕТИЧНИЙ І ФІЛОГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗИ

Секвенування регіону, що кодує, мтДНК пробанда Г. виявило 24 основні нуклеотидні заміни в порівнянні з CRS (табл. 3). МтДНК пробанда мала поліморфні сайти, які характерні для гаплогрупи X2 e. Ця лінія мтДНК бере початок у Південній Сибірі, і також часто спостерігається у жителів Кавказу [22].

Тільки мутація мтДНК у пробанда Г. транзиція Т→С у позиції 12706, привела до заміни на рівні трансляції 124-го ароматичного залишку феніла-

ланіну на аліфатичний лейцин, що розташований у трансмембранній спіралі, знайдені за допомогою методу PHD.

Філогенетичний аналіз поліпептидної послідовності ND5 різних зразків показав, що залишок фенілаланіну розташовувався в еволюційно консервативній області (рис. 10). Мутаційно-специфічний PCR-RFLP (ПЛР-ПДРФ) аналіз мутації 12706 С і секвенування мітохондріального генома встановили, що ця мутація перебуває в стані гетероплазмії (мутаційний поріг ~ 50%) у пробанда, але повністю відсутня в крові матері пробанда (рис. 11, лінії 1 і 2). Ці дані з'явилися свідченням на користь гіпотези про найбільш імовірне виникнення *de novo* мутації 12706 С у зародкових клітинах матері пробанда.

Таблиця 3.

Нуклеотидні заміни в позитивних випадках з мутацією 12706С мтДНК у пробанда Г. і пробанда Ф. в порівнянні з CRS (Andrews і ін. 1999)

Сайт	Ген	Амінокислотна заміна	Випадки з мутацією 12706С		Коментарі
			Пробанд Г.	Пробанд Ф.	
750G	12SrRNA	- ^a	+	+	поліморфізм
1291C	12SrRNA	-	+	-	нова ^b
1438G	12SrRNA	-	+	+	поліморфізм
1719A	16SrRNA	-	+	-	поліморфізм
2706G	16SrRNA	-	+	-	поліморфізм
3381G	ND1	-	-	+	нова
4769G	ND2	-	+	+	поліморфізм
6221C	COI	-	+	-	поліморфізм
6267A	COI	-	+	-	поліморфізм
6371T	COI	-	+	-	поліморфізм
7028T	COI	-	+	-	поліморфізм
8260C	COII	-	-	-	поліморфізм
8860G	ATP6	T / A	+	+	поліморфізм
8888C	ATP6	I / T	-	+	нова
9966A	COIII	V / I	-	+	нова
11719A	ND4	-	+	-	поліморфізм
11932T	ND4	-	+	-	поліморфізм
12705T	ND5	-	+	-	поліморфізм
12706C	ND5	F / L	+ ^c	+ ^c	делетована
13135A	ND5	A / T	+	-	поліморфізм
13966G	ND5	T / A	+	-	поліморфізм
14470C	ND6	-	+	-	поліморфізм
14470A	ND6	-	-	+	поліморфізм
14766T	CytB	I / T	+	-	поліморфізм
14890G	CytB	-	-	+	нова
15034G	CytB		+	-	поліморфізм
15310C	CytB		+	-	поліморфізм
15326C	CytB	T / A	+	+	поліморфізм
15397G	CytB	-	+	-	нова
15894A	tRNA ^{Thr}	-	+	-	поліморфізм

Поліморфні сайти були визначені щодо бази даних мітохондріального генома людини [<http://www.genpat.uu.se/mtDB/index.html>].

Примітки: (a) = відсутність амінокислотної заміни;

(b) = нова мутація, характерна визначеній гаплогрупі мтДНК;

(c) = стан гетероплазмії.

У випадку синдрому Лея у пацієнта F. мтДНК також містила мутацію 12706 C у стані гетероплазмії (рис. 11, лінія 3). Однак, мтДНК цього пацієнта містила трансверсію в позиції 14470 A, вказуючи на приналежність до Західноєвразійської гаплогрупи H10, і відрізнялася від послідовності мтДНК пробанда Г. більш ніж на 22 SNP (табл. 3; рис. 12). На жаль, детальна генетична

інформація не була доступна для першого описаного позитивного випадку мутації 12706 (випадок пробанда E., [26]). Однак, кавказьке походження цього пацієнта і присутність цитозину в позиції 12705, дозволило нам зробити висновки, що мутація мтДНК у пробанда E., ймовірно, належить Західноєвразійській гаплогрупі R [26] (рис. 12).

	124	HELIX III	145										
Homo sapiens	DPNI	NQFFKYL	LLELI	TMLIL	VTANNL	QQLP	IGWEG	VGIMS	FL	ISW	YARAD	BOSM_HUMAN	P03915
Bovine	DPNI	NKFFKYL	LLLELI	TMLIL	VTANNL	QQLP	IGWEG	VGIMS	FL	IGW	YGRAD	BOSM_BOVIN	P03920
Chicken	EPFI	TKFFT	YLLLE	LIA	MLT	LTI	IANNM	FL	LV	GVG	IGMS	BOSM_CHICK	P18940
Frog	DPMI	SRFFKYL	LLELV	AMV	IL	VTANN	FFQ	QFF	IGW	EGV	IGMS	BOSM_XERLA	P03922
Salmon	DPNM	NRFFKYL	LLLELI	AMI	IL	VTANN	MFQ	QLP	IGW	EGV	IGMS	BOSM_SALSA	Q9ZM3
Zebrafish	YPQK	ELFYKYL	LLLELI	MSMI	IL	VTANN	MFQ	QLP	IGW	EGV	IGMS	BOSM_BRARE	Q9MIY0
Sea urchin	DPNS	SAFFRLL	LIF	LLN	ML	IL	TCS	NSL	FL	IF	IGW	BOSM_STRPO	P15552
Fruit fly	DNHI	NRF	IMLV	LMF	VLS	MLLI	I	SP	NLI	SIL	IGW	BOSM_DROME	P18932
Wheat	DPHS	PRFMC	YLS	I	TF	FML	ML	VT	GD	NF	QLP	BOSM_WHEAT	Q37680
N. crassa	DPHN	QRFFS	YLSL	TF	MMI	IL	VT	ANN	YLL	MF	VGW	BOSM_NEOCR	P05510
R. capsulatus	EAYK	ARFFA	YLS	FF	TF	AML	ML	VT	SD	NL	VQ	BuoL	RRC00609
		xFF									GxxGxxG		

Рис. 10. Еволюційно консервативна ділянка трансмембранної спіралі III ND5, що має мутації синдрому Лея.

(*) – вказує на сайти, відповідальні за виникнення синдрому Лея і хвороби Паркінсона. Функціонально важливі сайти заштриховані. Нуклеотидні послідовності Homo sapiens ND5 (NU5M_HUMAN; номер доступу P03915), Bos taurus ND5 (Bovine; номер доступу P03920), Gallus gallus ND5 (Chicken; номер доступу P18940), Xenopus laevis ND5 (Frog; номер доступу P03922), Salmo salar ND5 (Salmon; номер доступу Q9ZM3), Brachydanio rerio ND5 (Zebrafish; номер доступу Q9MIY0), Strongylocentrotus purpuratus ND5 (Sea urchin; номер доступу P15552), Drosophila melanogaster ND5 (Fruit fly; номер доступу P18932), Triticum aestivum ND5 (Wheat; номер доступу Q37680), Neurospora crassa ND5 (N.crassa; номер доступу P05510), Rhodobacter capsulatus Nuol (R. capsulatus; номер доступу RRC00609), номер доступу для кожної певної послідовності білка представлений згідно протоколу UniProtKB (<<http://www.ebi.uniprot.org>>).

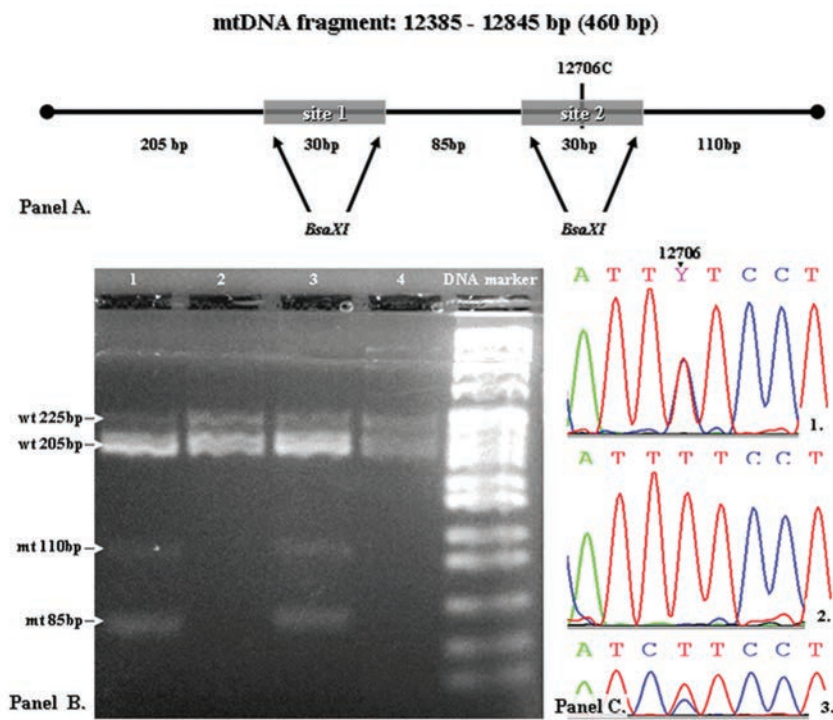


Рис. 11. Схематичний огляд методу PCR-RFLP (ПЛР-ПДРФ) по виявленню мутації 12706C. Панель А. Діаграма ампліфікованого фрагмента мтДНК із вказівкою положення сайту рестрикції BsaXI. У дикому типі мтДНК відсутній другий рестрикційний сайт BsaXI, що призводить до розподілу на 3 фрагменти по 225, 205, і 30 п. н. При наявності мутації 12706C в рестрикційному сайті BsaXI відбувається розділення на п'ять фрагментів по 205, 110, 85, 30, і 30 п. н. Панель В. Зображення ампліфікованого фрагмента гена ND5 з рестрикцією BsaXI в гелі. Пробанди Г. і F. (лінії 1 і 3) містять комбінацію молекул мутантного і дикого типів, у той час як, у матері пробанда Г. (лінія 2), як і в негативному контролі (лінія 4), спостерігаються тільки смуги дикого типу з відсутністю мутації. Панель С. Представлена електрофореграма пробанда Г. (1), його матері (2), і пробанда F. (3), з нумерацією ліній, що відповідає панелі В.

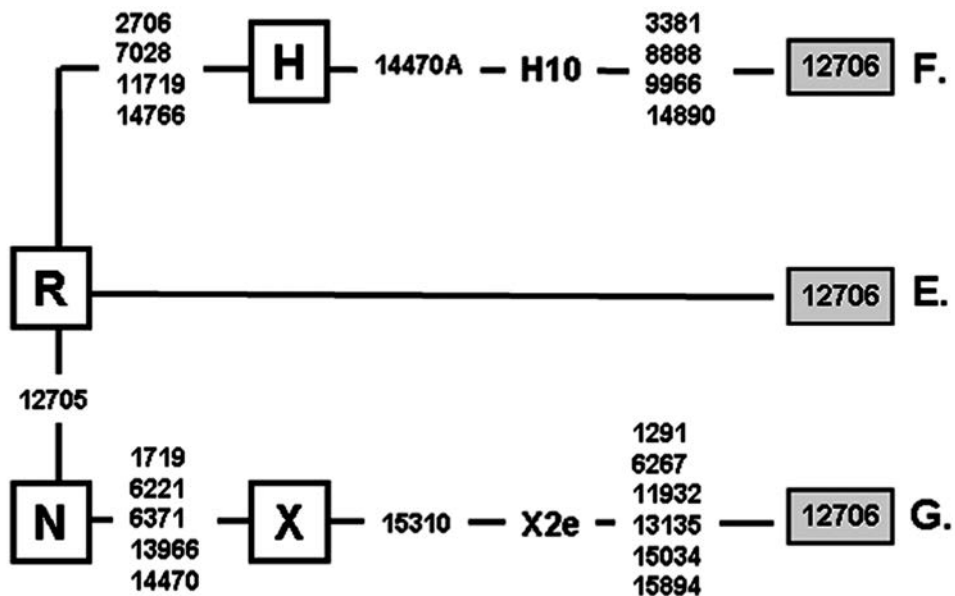


Рис. 12. Філогенетичні відносини між різними гаплотипами, що мають мутацію 12706С. Для побудови цієї мережі були використані тільки послідовності, що кодують. Гаплотипи мтДНК пробанда F., пробанда G. і пробанда E. представлені з мутацією 12706С. Основні філогенетичні галузі, яким належать ці гаплотипи мтДНК, позначені в квадратах.

Було також проскринено 200 здорових осіб (КГ) і пацієнтів з мітохондріопатією, що мають гаплогрупи H і X, з нашої бази даних на мутацію 12706 С, але вона не була виявлена (дані не наведені). Крім того, нами не було знайдено даних по мутації 12706 С ND5 у великій базі даних, що містить повну інформацію про більш ніж 2400 нуклеотидних послідовностях мтДНК (mtDB <<http://www.genpat.uu.se/mtDB/index.html>>). Генетичні заміни, що могли, можливо потенційно змінити кодон F124, також не були знайдені.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ МУТАЦІЇ ND5.

Хоча периферичний, NADH- фрагмент комплексу I, що окисляє, був досить інтенсивно вивчений, роль мембранної області (домена), що кодує мтДНК, до кінця не з'ясована. Фізіологічна важливість субодиниці ND5 очевидна зі спостережень, що активність комплексу I повністю регулюється експресією гена ND5, а субодиниця ND5 відіграє істотну роль в активації комплексу I.

Огляд наявних даних свідчить про те, що ген ND5 мутує, в основному, з більш десятка замінами в мтДНК, які описані в асоціації з мітохондріальними цитопатіями. Залучення периферичної і центральної нервової системи, яке часто спостерігається при синдромі Лея [25] і його сполученому варіанті синдром Лея/MELAS [5] припускає існування загальних механізмів експресії дефектів ND5.

Ми провели вивчення вторинної структури субодиниці ND5 і проаналізували її передбачувані функціональні ділянки, у яких могли виникнути

патогенні мутації, щоб пояснити механізми їхньої експресії. Використовуючи метод *PHD*, ми показали, що поліпептид ND5 охоплює, принаймні, 12 трансмембранних петель, тісно з'єднаних із внутрішньою мембраною мітохондрії (дані не наведені). Визначення *PSI-BLAST* області (домена) далі показало, що ND5 складається із трьох головних функціональних доменів (число *PSIBLAST* = 1000), перший, з яких, локалізований в III трансмембранній спіралі білка (рис. 13). Цей регіон специфічно зачіпає мутація F124L в ND5, що проявляється важкими нейродегенеративними змінами у пацієнтів із синдромом Лея, а також пов'язана з різними дефектами в E145G при синдромі Лея [13].

Центральний фрагмент субодиниці ND5 людини, що охоплює трансмембранну петлю III і VIII, вказує на високу подібність до Na^+/H^+ , як найбільш консервативна область серед різних зразків (рис. 10, див. також дані NuoL в [24]). Високий ступінь подібності гомологів ND5 (*Ngo12/NuoL*) і субодиниці A багатоконпонентного катіона/H⁺, привела до припущення, що ND5 забезпечує протонний канал у комплексі I [8]. Група Tsuchiya висунула гіпотезу, що амінокислотна послідовність *VFF* – один з варіантів білка, що може бути залучений у зв'язування Na^+ , і ймовірно, відіграє помітну роль у протонному інгібуванні амілорідом ND5 бика. В ND5 людини амінокислотна послідовність *VFF* відсутня, але знайдена послідовність, що має, принаймні, три *FF*-сайти ($Q_{116}FF$, $A_{333}FF$, і $S_{590}FF$). Із цих трьох, сайт $Q_{116}FF$ розташований в області, суміжній із трансмембранною петлею III і вище залишку E124, у якому перебуває мутація 12706 С (рис. 10).

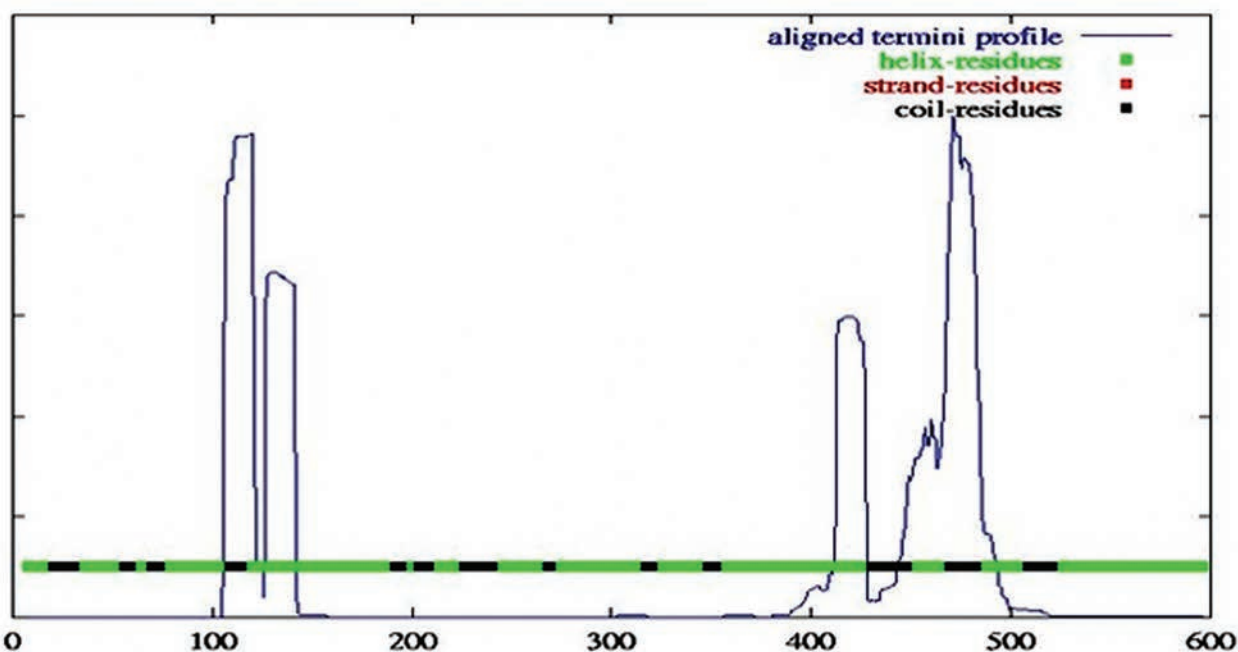


Рис. 13. Визначення PSI-BLAST області (домена) білка ND5, розраховане для 3 доменів DPS [15].

Експериментальні дані далі демонструють, що *DCCD* (*N, N'*-dicyclohexylcarbodiimide) інгібує перенос електронів і H^+ у комплекс I. Цей процес інгібування, як вважають, є наслідком специфічної блокади високо консервативного карбоксильного залишку, що бере участь у протонному транспорті. Варто вказати на те, що ця ділянка також перебуває в трансмембранній спіралі III субодиниці ND5 і входить до складу карбоксильного залишку E145 (ND5 біка/ND5 людини) [28]. У пацієнтів із синдромом Лея E145 заміщений на G [13]. Далі було відзначено, що сайт E145 розташований у межах еволюційно високо консервативної області *GWEGVGI*, що є головною поєднуючою для *NAD (P)H* і *FAD*, [*GXGXXG*], у ротенон-нечутливої бактеріальної *NADH (NDH-2)* дегідрогенази 2 типу (рис. 10).

Зовсім недавно область ND5 у межах спіралі III була описана як повна гетероплазмична мутація мтДНК у тканині мозку пацієнтів із хворобою Паркінсона, і є одним з можливих факторів, що впливає на патогенетичний механізм ідіопатичної хвороби Паркінсона [20]. Найбільш специфічно те, що мутації F124L і E145G при синдромі Лея є найпоширенішими в таких тканинах, і, вочевидь, є причиною системного дефекту комплексу I у пацієнтів із хворобою Паркінсона [23, 29].

Крім того, паркінсонізм може бути пов'язаний не тільки з ідіопатичними випадками хвороби Паркінсона, а й виникати, як високо гетерогенний стан із залученням генетичних і екологічних етіологічних факторів. Повідомлялося, що хронічний і системний вплив токсичного пестициду ротенона відтворює особливості клініки хвороби

Паркінсона в експериментальних моделях. Хоча точний механізм токсичного ефекту ротенона складний і залишається, при впливі *in vitro*, у значній мірі неясним, він може впливати на каталітичну ділянку, що відповідальна за відновлення убіхінону до дигідроубіхінона на останній стадії переносу електронів у комплексі I. Дослідження фотоафінності аналога фенпіроксимата і структур рентгеном припускають, що можливий інгібітор Q перебуває в межах комплексу I, що може містити ND5 поряд з безліччю інших субодиниць.

Виходячи із цього, ми висунули гіпотезу про те, що мутації F124L і E145G ND5 змінюють функціонально важливі сайти, які потенційно залучені в механізм переносу протонів, і це порушення являє собою первинний патогенетичний механізм експресії. Часте виникнення патологічних мутацій у трансмембранній петлі III підтримує ідею про те, що таке місце розташування впливає на функцію або структуру протонного каналу комплексу I. Таким чином, навіть малий мутаційний вантаж (менш 50 % мутантної мтДНК при 12706 C і 12770 A) може значно впливати на його функцію. Якщо ND5 також залучений у патогенез ідіопатичної хвороби Паркінсона, вищевказаний механізм міг би пояснити мітохондріальну дисфункцію у пацієнтів із хворобою Паркінсона і зв'язок між різними нейродегенеративними синдромами, такими як, синдром Лея і хвороба Паркінсона.

Висновки

У цілому, знайдена нами мутація 12706 C ND5 відповідає всім критеріям, по яких її можна вважати патологічною і є більш частою генетичною

причиною нейродегенерації, ніж вважалося раніше. Саме з цієї причини, вона повинна бути включена в рутинний скринінг пацієнтів з мітохондріальними цитопатіями. Фенотипічна експресія мутації 12706 C – це типові ознаки клінічної картини при синдромі Лея. У стані гетероплазмії (мутантний поріг ~ 30-50%) мутація також присутня в різних тканинах, що чітко вказує на низький генетичний поріг для фенотипічної експресії. Фактично, ця мутація неодноразово виникала, як мутаційна подія *de novo*, при різних генетичних фонах (backgrounds), кожний з яких був асоційований з фенотипами синдрому Лея. Її виникнення *de novo* повна відсутність у здорових осіб, надалі, припускає, що вона швидко усувається з популяції шляхом негативної селекції.

Крім того, мутація 12706 C перетворює еволюційно високо консервативний ароматичний фенілаланін у лейцин і асоціює з істотним змен-

шенням активності комплексу I. Ми припускаємо, що вона торкається функціонально значимої трансмембранної області, що, імовірно, є відповідальною за функцію переносу протонів комплексу I і може мати механізми експресії, подібні з такими, при ідіопатичній хворобі Паркінсона.

Таким чином, колективу дослідників в рамках колабораторного дослідження вдалося уточнити діагноз у випадку виникнення *de novo* в одного з пацієнтів гетероплазмичної мутації 12706 C ND5, асоційованої із клінічним проявом фатального синдрому Лея. Проведений філогенетичний аналіз позитивних випадків з мутацією 12706 C підтвердив незалежне виникнення таких мутацій, кожна з яких була наслідком нової мутаційної події в різних мтДНК.

Дослідження виконані за підтримкою *Fight for Sight Grant-in-Aid* і *Faculty Research Funds* Університету Пенсільванії

ЛІТЕРАТУРА

1. Гречанина Ю. Б., Гусар В. А., Мінков А. І., Григоров С. М. Ультразвукова перинатальна діагностика 2002, № 15, стор. 44-70.
2. Гречанина Ю. Б., Снарская М. В. Ультразвукова перинатальна діагностика 2005, № 19, стор. 144-156.
3. Даниленко Н. Г., Давиденко О. Г. Здравоохранение 2010, № 7, стр. 32-39.
4. Bandelt HJ, Forster P, Sykes BC, Richards MB. 1995. Mitochondrial portraits of human populations using median networks. *Genetics* 141 (2):743-753.
5. Crimi M, Galbiati S, Moroni I, Bordoni A, Perini MP, Lamantea E, Sciacco M, Zeviani M, Biunno I, Moggio M, Scarlato G, Comi GP. 2003. A missense mutation in the mitochondrial ND5 gene associated with a Leigh-MELAS overlap syndrome. *Neurology* 60 (11):1857-1861.
6. Goto Y, Ninaka I, Horal S. // *Nature* 1990, Vol. 348, p. 651-653.
7. Haas R. H., Parikh S., Falk M., et al. // *Pediatrics* 2007, Vol. 120, № 6, p. 1326-1333.
8. Hamamoto T, Hashimoto M, Hino M, Kitada M, Seto Y, Kudo T, Horikoshi K. 1994. Characterization of a gene responsible for the Na⁺ / H⁺ antiporter system of alkalophilic *Bacillus* species strain C-125. *Mol Microbiol* 14 (5):939-946.
9. Holt I. J., Harding A. E., Morgan-Hughes J. A. // *Nature* 1988, Vol. 331, p. 717-719.
10. Kearns T. P., Sayre G. P. // *A. M. A Arch. Of Ophthalmol.* 1958, Vol. 60, p. 280-289.
11. Leber T. // *Arc. Ophthalmol* 1971, Bd 17, S 249-291.
12. Leigh D. 1951. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 14 (3):216-221.
13. Liolitsa D, Powell J, Lovestone S. Is the mitochondrial complex I ND5 gene a hot-spot for MELAS causing mutations? *Ann Neurol* 2003;53 (1):128-32.
14. Liu VW, Zhang C, Linnane AW, Nagley P. 1997. Quantitative allele-specific PCR: Demonstration of age associated accumulation in human tissues of the A / G mutation at nucleotide 3243 in mitochondrial DNA. *Hum Mutat* 9 (3):265-271.
15. Marsden RL, McGuffin LJ, Jones DT. 2002. Rapid protein domain assignment from amino acid sequence using predicted secondary structure. *Prot Sci* 11:2814-2824.
16. Morgan-Hughes JA, Hanna MG. 1999. Mitochondrial encephalomyopathies: the enigma of genotype versus phenotype. *Biochim Biophys Acta* 1410:125-145.
17. Morris AA, Leonard JV, Brown GK, Bidouki SK, Bindoff LA, Woodward CE, Harding AE, Lake BD, Harding BN, Farrell MA, Bell JE, Mirakhor M, Turnbull DM. 1996. Deficiency of respiratory chain complex I is a common cause of Leigh disease. *Ann Neurol* 40 (1):25-30.
18. Munnich A., Rotig A., Chretien D., et al. // *Inherit. Metab. Dis.* 1996., Vol. 19, p. 521-527.
19. Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Huoponen K, Antila K, Hartiala J. 1994. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuroretinopathy. *Lancet* 344:857-858.
20. Parker WDJr, Parks JK. 2005. Mitochondrial ND5 mutations in idiopathic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 326 (3):667-669.
21. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, Christodoulou J, Thorburn DR. 1996. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 39 (3):343-351.
22. Reidla M, Kivisild T, Metspalu E, Kaldma K, Tambets K, Tolk HV, Parik J, Loogvali EL, Derenko M, Malyarchuk B, Bermisheva M, Zhadanov S, Pennarun E, Gubina M, Golubenko M, Damba L, Fedorova S, Gusar V, Grechanina E, Mikerezi I, Moisan JP, Chaventre A, Khusnutdinova E, Osipova L, Stepanov V, Voevoda M, Achilli A, Rengo C, Rickards O, De Stefano GF, Papiha S, Beckman L, Janicijevic B, Rudan P, Anagnou N, Michalodimitrakis E, Koziel S, Usanga E, Geberhiwot T, Herrnstadt C, Howell N, Torroni A, Villesius R. 2003. Origin and diffusion of mtDNA haplogroup X. *Am J Hum Genet* 73 (5):1178-1190.
23. Schapira AHV, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. 1989. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet* 1:1269.
24. Steuber J. 2003. The C-terminally truncated NuoL subunit (ND5 homologue) of the Na⁺-dependent complex I from *Escherichia coli* transports Na⁺. *J Biol Chem* 278 (29):26817-26822.
25. Sudo A, Honzawa S, Nonaka I, Goto Y. 2004. Leigh syndrome caused by mitochondrial DNA G13513A mutation: frequency and clinical features in Japan. *J Hum Genet* 49 (2):92-96.
26. Taylor RW, Morris AA, Hutchinson M, Turnbull DM. 2002. Leigh disease associated with a novel mitochondrial DNA ND5 mutation. *Eur J Hum Genet* 10 (2):141-144.
27. Wallace D. C., Singh G., Lott M. T., et al. // *Science* 1998, Vol. 242, p. 1427-1430.

28. Yagi T, Matsuno-Yagi A. 2003. The proton-translocating NADH-quinone oxidoreductase in the respiratory chain: the secret unlocked. *Biochemistry* 42 (8):2266-2274.
29. Yoshino H, Nakagawa-Hattori Y, Kondo T, Mizuno Y. 1992. Mitochondrial complex I and II activities of lymphocytes and platelets in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 4:27-34.
30. Zhadanov SI. 2000. Clinical and genetic aspects of Leber's hereditary optic neuropathy. *Consilium* 5 (15):62-66.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ
В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПЦР
И РЕСТРИКЦИОННОГО АНАЛИЗА**

*Е. Я. Гречанина², В. А. Гусар¹, Ю. Б. Гречанина²,
С. И. Жаданов³, Т. Шурр³, А. Л. Фадеева²*

Специализированный медико-генетический центр¹,
Институт клинической генетики ХНМУ²,
(г. Харьков, Украина)
Департамент антропологии
Университета Пенсильвании³,
(Филадельфия, США)

Резюме. В настоящей статье представлены данные о поиске точковых мутаций мтДНК при синдроме Лея, Кернса – Сейра, Пирсона, NARP, MERRF, MELAS с использованием метода ПЦР и рестрикционного анализа. На основе поиска точковых мутаций мтДНК у 49 пациентов с клинически установленными митохондриальными заболеваниями, мы приводим сложность уточняющей молекулярной диагностики и ее высокую диагностическую эффективность. Приведен случай возникновения, описанной впервые в Украине, гетероплазмической мутации *de novo* 12706 C ND5 мтДНК, ассоциированной с клиническим проявлением фатального синдрома Лея (Leigh syndrome). Приведенные данные подчеркивают важность включения секвенирования гена ND5 в диагностический протокол при митохондриальных цитопатиях.

Ключевые слова: ПЦР, рестрикционный анализ, мтДНК, синдром Лея, Кернса – Сейра, Пирсона, NARP, MERRF, MELAS.

**DEFINITION POINT
MUTATIONS IN MITOCHONDRIAL
DNA USING PCR
AND RESTRICTION ANALYSIS**

*E. Y. Grechanina², V.A. Gusar¹, J. B. Grechanina²,
S. Zhadanov³, T. Shurr³, A. L. Fadeeva²*

Specialized genetic center¹,
Institute of Clinical Genetics HNMU²,
(Kharkov, Ukraine)
Department of Anthropology
University Pensilvany³,
(Philadelphia, USA)

Summary. We presented in the article search-based data of mtDNA point mutations in Leigh syndrome, Kearns–Sayre syndrome, Pearson syndrome, NARP, MERRF, MELAS using PCR and restriction analysis. We presented the complexity of clarification of molecular diagnostics and its high diagnostic efficiency on search-based of mtDNA point mutations in 49 patients with clinically relevant mitochondrial diseases. We present an event of heteroplasmic mutation *de novo* 12706S ND5 mtDNA that associates with clinical manifestation of a fatal Leigh syndrome and was described for the first time in Ukraine. The above data underline the importance of including the sequencing of ND5 gene in diagnostic protocol for mitochondrial cytopathies.

Key words: PCR, restriction analysis, mtDNA, Leigh syndrome, Kearns – Sayre, Pearson, NARP, MERRF, MELAS.

Рецензент: Завідувач кафедри неонатології
Національної медичної академії післядипломної
освіти ім. П.Л.Шупика
д.м.н., професор Шунько С.Є.

УДК 618.5/7:616.891

**В.Б. Ткаченко, І.І. Воробйова,
К.А. Коломійцева,
Т.С. Черненко**

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

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ ПСИХОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ФОРМУВАННЯ ПІЗНІХ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ

Ключові слова: акушерські ускладнення, особистісно-психологічна характеристика, електрична активність мозку, організація керування метаболізмом, профілактика перинатальних ускладнень.

Резюме. Проведена оцінка особистісно-психологічних характеристик та рівня сприйняття стресу у жінок з різним клінічним перебігом вагітності. Показано, що форми психологічного захисту та реагування, поведінка матері відповідають різним типам організації електричної активності мозку жінки і впливають через роботу його структур (у тому числі, домінанти вагітності) на адаптивність системи мати-плацента-плід. Це визначає особливості перебігу вагітності та її наслідки. Психодіагностика дозволяє прогнозувати розвиток дезадаптації гомеостазу у вагітних і обрати відповідну психологічну корекцію в комплексі терапії.

Вступ

Ускладнення вагітності, які визначають високий рівень перинатальних втрат та інвалідизацію новонароджених, пов'язують з порушенням функціонування домінанти вагітності [1,2]. Вивчення патогенетичних зв'язків психологічної дисфункції з розвитком ускладнень другої половини вагітності потребує ґрунтовних досліджень. Важливим є вивчення впливу різних форм психологічного захисту і реагування та поведінки на розвиток дезадаптації в системі мати-плацента-плід. Сьогодні патогенез пізніх ускладнень вагітності розглядають з позицій виснаження енергосубстратів, внаслідок порушення діяльності регуляторних систем, які координують роботу психічних та соматичних процесів в організмі [3, 4]. Оскільки деякі складові психологічної діяльності (тривожність, ригідність, настанови, форми психологічного захисту, особливості соціальної взаємодії та ін.) не завжди мають адаптивний для особистості характер, актуальним є діагностика особливостей переживання стресу у жінок групи високого ризику розвитку патології новонародженого та інвалідизації малюків.

Мета дослідження

Дослідити деякі особливості психологічного профілю та форми організації електричної активності мозку у жінок з пізніми ускладненнями вагітності для обґрунтування необхідності індивідуальної психокорекції в комплексі лікування акушерських ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 238 вагітних. З них, 1 групу (основну) склали 134 жінки з пізніми ускладненнями

вагітності (пreekлампсія, загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, дистрес плоду, СЗУРП, інфікування), 2 групу (контрольну) склали 104 жінки з фізіологічним перебігом вагітності. Наявність психологічних стресорів виявлялась шляхом застосування комплексу психодіагностичних методик: клінічне інтерв'ю; визначення рівня хронічного психо-емоційного стресу за допомогою психометричної методики «Шкала визначення рівня сприйнятого стресу (PSS) в адаптації Інституту педіатрії, акушерства та гінекології для українських жінок» [5]; психологічного тестування (поглиблене багатofакторне дослідження особистісно-психологічних особливостей Собчик Л. М., 1990) [6]. Особливості організації біоелектричної активності мозку оцінювались за показниками електроенцефалографії.

Всі цифрові дані, які були отримані при виконанні роботи, оброблені статистично. Абсолютні величини – з використанням критерію Стьюдента. Для оцінки відмінності величин, наданих у відсотках, застосовували непараметричний критерій кутового перетворення Фішера (ϕ). Відмінність між величинами вважали ймовірною при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Оцінка результатів методики сприйняття стресу (PSS) та клінічного інтерв'ю дозволила встановити наступне. У жінок контрольної групи (2 група) – високий рівень сприйняття стресу був зареєстрований в 6 (5,76%) випадках, середній – у 11 (10,57%), низький у 87 (83,65%) жінок цієї групи, ($p < 0,001$ в обох випадках). Тобто жінки контрольної групи переважно не відчували негативного впливу професійних, сімейних, со-

ціальних, матеріальних, побутових, ятрогенних стресорів, не зазнавали психотравмуючих втрат та не перебували в соціальній примусовій ізоляції.

У жінок основної групи (1 група) високий рівень сприйняття стресу нами зареєстрований у 98 (73,13%) випадках, середній – у 26 (19,40%), низький – у 10 (7,47%), ($p < 0,001$ у порівнянні з контролем). Таким чином, жінки з ускладненим перебігом вагітності відрізнялися від жінок контрольної групи переважанням високого індивідуального рівня сприйняття стресу, що відображає різні умови функціонування системи мати-плацента-плід.

Дослідження особистості за методом поглибленого багатфакторного дослідження особистісно-психологічних особливостей проводилось за аналізом наступних шкал. 1 – шкала невротичного надмірного контролю, 2 – песимізму,

3 – емоційної лабільності, 4 – імпульсивності, 5 – жіночності-мужності, 6 – ригідності, 7 – тривожності, 8 – індивідуалістичності, 9 – оптимізму і активності, 0 – соціальної інтроверсії, L – неправдивості, F – достовірності, K – корекції. Кожна базова шкала виявляє механізми трансформації тривоги та варіант механізму психологічного захисту особистості. Це дозволяє визначити стан організму та, при необхідності, обрати метод індивідуальної корекції.

Нами встановлено, що у жінок 2 групи (контрольна) значення показників за досліджуваними шкалами відносяться до лінійного профілю і відображають гармонійний психологічний статус, відвертість та достовірність при наданні інформації і відповідають стану адаптації, яка забезпечує у них фізіологічний перебіг вагітності (рис. 1).

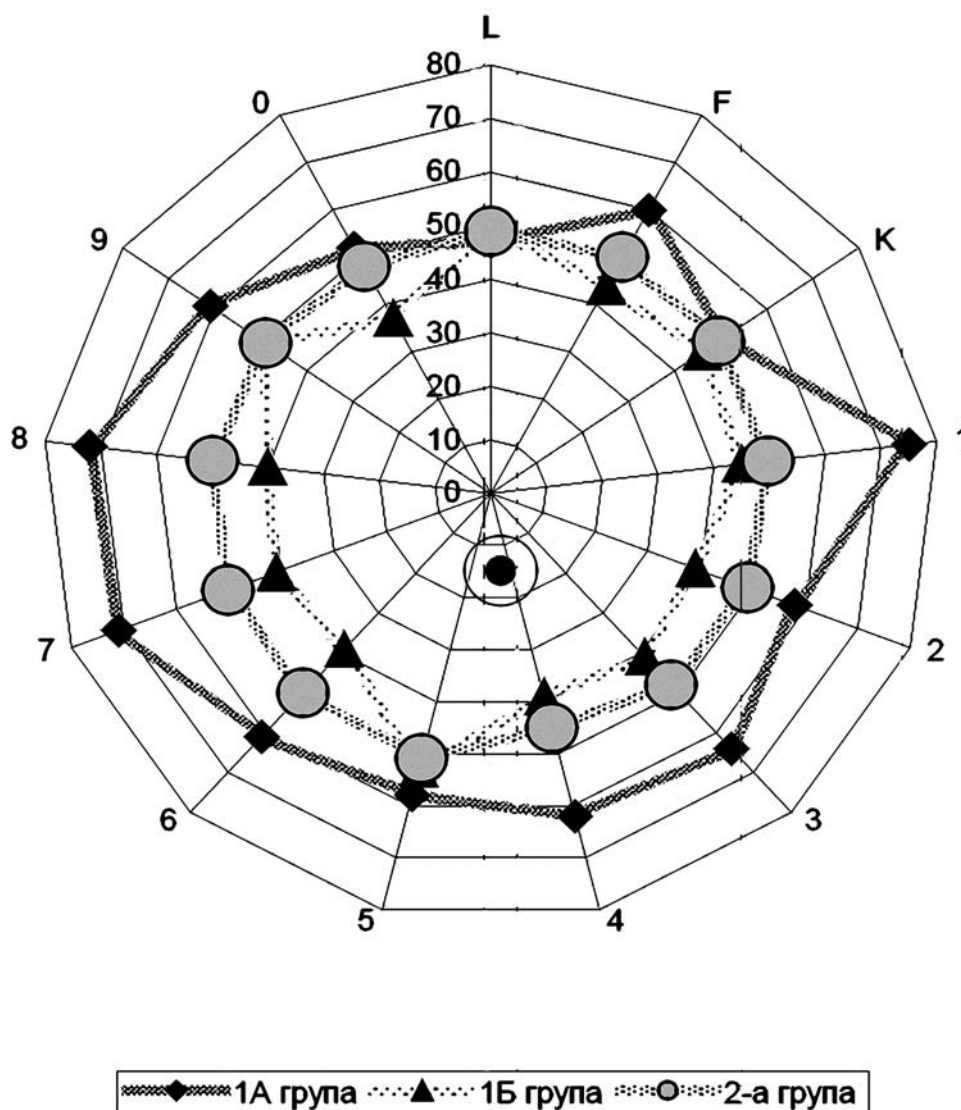


Рис. 1. Показники багатфакторного дослідження особистісно-психологічних особливостей обстежених жінок за шкалою Собчик Л.М.

Результати цього дослідження у жінок 1 (основної) групи дозволили розділити їх на дві підгрупи. У 85 (62,04%) жінок зареєстровані переважно високі показники за досліджуваними шкалами (1 А група), у порівнянні з жінками контрольної групи. У 52 (37,96%) досліджуваних основної групи показники за шкалами були статистично меншими, ніж показники у жінок 2 групи, або відповідали їм (2 Б група).

Так, у жінок 1 А групи (зовнішнє коло на рис. 1), у порівнянні з жінками, які мали фізіологічний перебіг вагітності, визначається висока різниця між значеннями за шкалами F-K, що свідчить про бажання жінки підкреслити тяжкість свого стану та викликати співчуття. Це впливає на її поведінку (мімічне реагування, організацію загальної моторики).

Підвищення профілю за шкалою 1 виявляє підсилення невротичного самоконтролю та соматизацію тривоги. Це формує біологічний спосіб захисту особистості від втрати цілісності «Я». Високий рівень показника (74,3±4,6 балів) свідчить про надмірну схильність до скарг, недовіру до будь-якого успіху, в тому числі і медичної допомоги. При цьому, соматизація тривоги, як і формування демонстративної поведінки, потребують значної кількості витрат енергії для підтримання адаптації, що відображається на рівні метаболізму [5].

Рівень песимізму (шкала 2) у жінок 1 А групи знаходиться на рівні (69,2±3,7) балів, що перевищує значення у жінок контрольної групи, ($p < 0,01$). Це відображає слабкий тип вищої нервової діяльності й високу схильність до дезадаптації в складних умовах (зокрема вагітність).

Для жінок з показником за шкалою 3 (64,3±3,8) балів притаманні виражені вегетативні реакції, ($p < 0,01$ у порівнянні з контролем). Вони є наслідком трьох механізмів. По-перше – це витіснення із свідомості негативної інформації, яка наносить шкоду репутації особистості та порушує суб'єктивний образ власного «Я». По-друге – це трансформація психологічної тривоги у функціональні порушення (перехід на біологічний рівень). Ці механізми створюють підґрунтя для психосоматичних розладів (розвиток клінічних симптомів як форма захисту від негативних емоційних переживань). Нарешті, драматизація переживань, демонстративні емоційні реакції та відреагування назовні, яке не приносить психологічного задоволення є 3-ім варіантом, що позбавляє жінку підвищеної тривожності. Слід відзначити, що медикаментозна терапія акушерських ускладнень, яка рекомендована клінічними протоколами, не здатна усунути

негативних способів переживання внутрішнього конфлікту, що підтримує дезадаптацію в системі мати-плацента-плід.

Проте, не дивлячись на високі показники за шкалою 4 (імпульсивність) (62,0±4,2) балів, жінкам 1 А групи важко реалізувати емоційне напруження за рахунок звичайної діяльності і поведінки, що призводить до подальшого його накопичення, ($p < 0,01$ у порівнянні з групою контролю). Це стає фактором, що ускладнює соціальну адаптацію таких жінок.

Підтвердженням вище вказаного є дані, отримані під час індивідуального інтерв'ю, а також високі показники за шкалою 6 1 жінок 1 А групи, ($p < 0,01$ у порівнянні з контролем). Вони свідчать, що ригідність афекту є наслідком накопичених на протязі тривалого часу (зокрема з початку вагітності) свідомо невідредагованих емоцій. Високі значення цієї шкали відображають ворожість, а помірні – образливість жінок. Проте незалежно від механізму формування стійких власних настанов та застрягаючої ворожості, особистості мають підвищену схильність до розвитку гіпертензії та судинної ішемії, які є патогенетичними механізмами при прееклампсії, плацентарній дисфункції, ЗУРП. Це підтверджує наявність тісного зв'язку між соматичними та психологічними факторами ризику розвитку ускладнень вагітності.

Встановлено, що зі збільшенням терміну вагітності у 74 (87,06%) жінок цієї підгрупи збільшувалась фіксація на тривозі. З часом це призводить до формування здатності сприймати лише негативні сигнали оточуючого середовища та власних негативних міркувань, через неефективність механізмів витіснення. Відображенням цього є значення показника за шкалою 7, який відноситься до гіпостенічного, гальмівного кола організації вищої нервової діяльності і характеризує зниження порогу толерантності до стресу. У досліджуваних жінок 1 А групи показник становив (71,0±4,7) балів проти показників у жінок контрольної групи – (50,2±4,1) балів, ($p < 0,001$). Високі показники цієї шкали свідчать про тривалу невротизацію таких жінок, яка значно порушує здатність до підтримки адаптації в системі мати-плацента-плід.

У жінок 1 А групи, на відміну від жінок контрольної групи, збільшується значення показника за шкалою 8 (аутизація) – тобто акцент на внутрішньому світі у порівнянні з зовнішнім збільшується. Це пов'язано з тривалим впливом незадоволеності, вразливості, астеничних емоцій (страх, гнів). Так виникає патологічна фіксація жінок на настановах про несумлінні та небезпечні дії оточуючих (у тому числі, медичних

працівників), що наприкінці формує відношення до власної поведінки в лікувальних умовах, недооцінки стану і несумлінне виконання призначень, що знижує їх ефективність.

При дослідженні жінки мають високі значення показника за шкалою 9 (оптимізм та активність) – (61,2±4,3) балів, що є проявом психопатологічного варіанту дезадаптації, ($p < 0,001$ у порівнянні з контролем). Напрямок їх активності не забезпечує послідовності дій, що сприяє раціональним витратам енергії, внаслідок відсутності чіткого формування і усвідомлення власних бажань. Такі характеристики свідчать про необхідність психологічної корекції в складі терапії акушерських ускладнень цих жінок. Цей компонент особистісно-психологічного профілю також ускладнює проведення реабілітаційних, медикаментозних та психотерапевтичних заходів.

Слід зазначити, що одночасні піки за шкалами 2 та 4 свідчать про високу активність та швидке виснаження біологічних процесів, у тому числі і регуляторних субстратів (клітинні регулятори, біогенні аміни, гормони, ферменти та ін.), що характерно для неврастенічного патерну дезадаптації, який вважається предиктором виникнення судинних розладів та порушення регуляції артеріального тиску.

За шкалою 5 жінки 1 А групи мали типовий тип рольової статевої поведінки.

Аналіз багатофакторного дослідження особистісно-психологічних особливостей у жінок 1 Б групи показав наступне. Значення частини показників за шкалами були нижче показників, що отримані у жінок контрольної групи, або відповідали їм (внутрішнє коло на рис. 1). Тобто у обстежених була більш збережена здатність до гнучкості мислення та до перегляду власних концепцій.

Низькі показники за шкалою 2 (39,4±3,2) балів та 3 (40,7±4,2) балів, ($p < 0,05$ у порівнянні з контролем) свідчать про астенизацію та зниження чутливості до будь-яких впливів середовища, а зменшення показника за шкалою 4 – про зниження мотивації досягнення, відсутність спонтанності та сильний самоконтроль у досліджуваних цієї групи. Це проявляється зменшенням соціальної активності вагітних для збереження енергії психічних та соматичних процесів, що є компенсаторною реакцією. Проте, тимчасове зниження сприйняття особистістю впливів оточуючого середовища (у тому числі і позитивних), ускладнюють організацію у них профілактично-лікувального процесу. Такі жінки перекладають відповідальність за результати лікування на інших або знаходяться в пошуках «ідеальних» лікарів.

Достовірно зменшення значень показників за шкалами 6, 7, 8, 0 у жінок 1 Б групи відповідно (38,9±2,7) балів, (41,2±4,3) балів, (40,4±3,7) балів та (37,4±2,9) балів, ($p < 0,01$ у всіх випадках) свідчить, що організація міжособистісних контактів також призводить до психоемоційного дискомфорту. Так, ці жінки, при необхідності, рішучі та впевнені у прийнятті рішення, проте їх контакти відрізняються надмірною широтою спілкування, і тому погано організовані, а їх емоційна забарвленість мінімальна. Результати клінічного інтерв'ю показали, що більшість своїх настанов, механізми формування поведінки, психічні та мімічні реакції 40 (76,92 %) жінок цієї підгрупи не усвідомлюють. Тобто з метою власної психологічної безпеки, для утримання поза свідомістю власних почуттів, витрачаються додаткові ресурси.

Таким чином, неусвідомлена наявність проблем, що потребує усунення у жінок 1 Б групи, також формує негативні психофізіологічні наслідки, які визначають порушення адаптації нейроімунно-гормональних реакцій.

Таким чином, плата особистості за намагання утримати у відповідності вимогам соціуму образ «Я», без використання конструктивних механізмів психологічного захисту може бути високою. На біологічному рівні це призводить до розвитку акушерських ускладнень, що підтверджується нашими дослідженнями.

Оскільки електрична активність мозку людини відображає особливості психічної діяльності та метаболізму, ми провели аналіз принципів організації керування організмом за показниками електроенцефалографії (ЕЕГ) у досліджуваних жінок. Відомо, що від діяльності ЦНС залежить стан функціонального утворення мозку – домінанти вагітності, яка координує процеси в системі мати-плацента-плід і впливає на її адаптацію.

Дослідження ЕЕГ у жінок 2 групи дозволило зареєструвати синхронну біоелектричну активність мозку у 85 (81,73 %) досліджуваних. Десинхронізація ритму з переважанням β -активності зареєстрована у 19 (18,27 %) жінок цієї групи. Дезорганізації та гіперсинхронізації ритму у жінок контрольної групи не було виявлено.

У жінок 1 А групи біоелектрична активність мозку була різноспрямована. Десинхронізація ритму (з переважанням високочастотного низькоамплітудного β -ритму) зареєстрована в 37 (43,53 %) випадках, що є проявом процесів надмірного збудження. Гіперсинхронізація з переважанням α -подібного θ -ритму визначалась в 27 (31,76 %) випадках, ($p < 0,01$). Це свідчить про значне напруження в роботі медіальних структур мозку. Дезорганізація ритму зареєстрована

у 8 (9,42%) жінок цієї групи. Нормальний тип організації електричної активності мозку у жінок 1 А групи зареєстрований у 13 (15,29%) випадках. Таким чином, у переважній кількості жінок 1 А групи – 72 (84,71%) керування функціями в системі мати-плацента-плід відбувалось поза умов нормального типу організації електричної активності мозку, а в 8 (9,42%) випадках – в умовах дезадаптації ЦНС матері.

У жінок 2 Б групи біоелектрична активність мозку була більш однорідною. Десинхронізація ритму з переважанням β -активності зареєстрована в 42 (80,76%) випадках, що майже вдвічі більше, ніж у жінок 1 А групи ($p < 0,01$). Переважання в структурі активності збуджувальних процесів свідчить про надмірне напруження діяльності ЦНС і є передумовою розвитку дезорганізації керування метаболізмом. При цьому дезорганізація ритму біоелектричної активності мозку в цій групі була вдвічі меншою 2 (3,86)%, ніж у жінок 1 А групи. Кількість жінок з нормальною організацією ритму ЕЕГ зареєстрована у 8 (15,38%) жінок, ($p > 0,05$ у порівнянні показниками 1 А групи). Відсутність в цій групі гіперсинхронізації та дезорганізації ритму свідчить про менш виражену здатність до розвитку дезадаптації.

Отримані дані дозволяють визначити, що жінки 1 А групи, як за даними психологічних тестів, так і за типом організації електричної активності мозку, відносяться до групи жінок з декомпенсованим стресом, жінки 2 Б групи відносяться до групи жінок з субкомпенсованим стресом.

Патогенетичний механізм, що ускладнює перебіг вагітності та порушує адаптацію плода і новонародженого від матерів з високим стресорним навантаженням, можна сформулювати наступним чином. Індивідуальний тип вищої нервової діяльності, на тлі хибних настанов та неадаптивних форм психологічного захисту, викликає неусвідомлену поведінку, характер якої потребує значного психічного та фізичного напруження для збереження безпечного образу «Я», навіть за умови

формування соматичних розладів. На фізичному рівні це призводить до тривалої мобілізації кровотоку в скелетній та м'язовій мускулатурі (як при відреагуванні, так і при примусовому утриманні поведінкових емоційних реакцій на власні почуття). Через складні аферентно-еферентні механізми відбувається загальний перерозподіл кровотоку та енергосубстратів в системі мати-плацента-плід, відповідно фази загального адаптаційного синдрому, що додатково виснажує симпатико-адреналову систему, збільшує імунні та гормональні розлади. Внаслідок чого, зокрема у вагітних з акушерською патологією, розвиваються декомпенсовані або субкомпенсовані стани (1 група), з розвитком патології плода та новонародженого. Оскільки лікарські засоби не здатні впливати на усвідомлення базового конфлікту та формування адаптивних стратегій подолання стресу, психотерапія є ефективною складовою в комплексі заходів попередження перинатальних втрат.

Висновки

Високий рівень сприйняття стресу є фактором ризику розвитку ускладнень другої половини вагітності. Різні форми психологічного захисту та реагування а також поведінка матері відповідають різним типам організації електричної активності мозку жінки і впливають через роботу його структур, у тому числі домінанти вагітності, на адаптивність системи мати-плацента-плід. Психологічне консультування є фактором прогнозування порушень формування психологічного компоненту домінанти вагітності, а психотерапія є ефективною складовою в комплексі заходів попередження перинатальних втрат.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень – аналіз кількості та структури перинатальних втрат у жінок із високим рівнем сприйняття стресу при проведенні комплексної медикаментозної та психологічної корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Безопасное материнство (Физическое совершенство женщины) / В. В. Абрамченко. – СПб.: ИАГ РАМН им. Д. О. Отта, 1997. – 240 с.
2. Ткаченко В. Б. Особливості формування адаптації плода у жінок груп ризику розвитку ускладнень другої половини вагітності / В. Б. Ткаченко, І. І. Воробйова // Конференція з міжнародною участю «Актуальні питання перинатальної психосоматики, психіатрії та психотерапії». – 26 жовтня 2011 р., м. Київ.
3. Деякі особливості психоемоційного статусу та симпатико-адреналової системи жінок із ускладненим перебігом вагітності, загрозою передчасних пологів / В. Б. Ткаченко, І. І. Воробйова, С. П. Писарева, О. В. Шамаєва // Конф. з міжнародною участю «Актуальні питання перинатальної психосоматики, психіатрії та психотерапії». – 4-5 листопада 2010 р., м. Київ.
4. Ткаченко В. Б. Нові аспекти прогнозування постнатальної адаптації новонароджених, які народились від матерів з ускладненим перебігом другої половини вагітності / В. Б. Ткаченко, І. І. Воробйова // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Невиношування вагітності і проблеми виходжування дітей з малою масою тіла». – м. Київ, 11-12 листопада 2011 року.
5. Gonzales, M. Factor Structure of Perceived Stress Scale (PSS) in the Samle from Mexico. The Spanish Journal of Psychology, – 2007. – Vol. 1, p. 199-206.
6. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д. Я. Райгородский. – Самара: Изд-во Бахрах-М, 2003. – 372 с.

**ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ
ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОЗДНИХ АКУШЕРСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ**

*В. Б. Ткаченко, И. И. Воробьева, К. А. Коломийцева,
Т. С. Черненко*

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

Резюме. Проведена оценка личностно-психологических характеристик и уровня восприятия стресса у беременных с различным клиническим течением беременности. Показано, что формы психологической защиты и реагирования, организация поведения матери соответствуют различным типам организации электрической активности мозга женщины и влияют через работу его структур (в том числе доминанты беременности) на адаптивность системы мать-плацента-плод. Это определяет течение беременности и её последствия. Психодиагностика позволяет прогнозировать развитие дезадаптации гомеостаза у беременных и выбрать соответствующую психологическую коррекцию в комплексе терапии.

Ключевые слова: акушерские осложнения, личностно-психологическая характеристика, электрическая активность мозга, организация управления метаболизмом, профилактика перинатальных осложнений.

**EFFECTS OF SOME PSYCHOLOGICAL
CHARACTERISTICS ON FORMATION OF LATE
OBSTETRICAL COMPLICATIONS**

V. Tkachenko, I. Vorobieva, K. Kolomytseva, T. Chernenko

**SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
Medical Sciences of Ukraine»
(Kiev, Ukraine)**

Summary. The evaluation of personal and psychological characteristics and level of perception of stress in pregnant women with different clinical course of pregnancy was provided. It is shown that the form of psychological defense and response, the organization of mother's behavior correspond to different types of organization of brain electrical activity, and women are affected by the work of its agencies (including the dominance of pregnancy) on the adaptability of the system mother-placenta-fetus. This determines the course of pregnancy and its consequences. Psychodiagnosis can predict the development of maladjustment homeostasis in pregnancy and choose appropriate psychological adjustment.

Key words: obstetric complications, personality and psychological characteristics, electrical brain activity, managing of metabolism, prevention of perinatal complications.

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

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

УДК 616.155.194-053.31

Н.М. Пясецька

Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
(м. Київ, Україна)

НОВОНАРОДЖЕНІ ДІТИ ТА АНЕМІЇ (КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)

Ключові слова: новонароджені діти, анемії.

Резюме. У статті надані сучасні уявлення щодо анемії періоду новонародженості, а саме механізми та причини розвитку, клінічні прояви, діагностика та методи лікування.

Анемія (анаемія, грец. an- та haima – без-крів'я) – стан, що характеризується комплексом клінічних і лабораторних змін, пов'язаних зі зниженням рівня гемоглобіну на фоні нормальної або зменшеної кількості еритроцитів. Зниження рівня гемоглобіну в перші два тижні життя (у венозній крові – менше 130 г/л, у капілярній – менше 145 г/л) оцінюють як анемію. У віці дитини 3-х тижнів життя і більше критерієм діагностики анемії є рівень гемоглобіну у капілярній крові нижче 120 г/л.

МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ В НОВОНАРОДЖЕНОГО

I. Анемія внаслідок крововтрати (постгеморагічна).

Анемія, яка розвивається внаслідок крововтрати в антенатальному, інтранатальному чи постнатальному періоді, виникає у новонародженого відразу після народження або в перші дні життя. Вона не супроводжується жовтяницею чи іншими симптомами, які свідчать про гемоліз.

II. Анемія внаслідок підвищеного руйнування еритроцитів (гемолітична).

1. Вроджена (зумовлена внутрішньоеритроцитарними чинниками).
2. Набута (зумовлена зовнішньоеритроцитарними чинниками).

III. Анемія внаслідок пригнічення еритроцитопоезу (гіпорегенераторна).

1. Вроджена (апластична).
2. Набута (дефіцит гемопоетичних факторів).

Алгоритм діагностики анемії

Для діагностики анемії у новонароджених важливо визначити причину і механізми її виникнення.

З анамнезу потрібно з'ясувати:

- наявність кровотечі у матері під час вагітності чи пологів;
- наявність гострих чи хронічних інфекцій під час вагітності (підвищення температури тіла, катаральний синдром, висип тощо);
- особливості харчування під час вагітності;
- акушерський аспект: група крові та Rh-фактор матері і дитини (ABO-і Rh-сенсibilізація), багатоплідна вагітність, травматичні пологи (крововтрата);
- кесарів розтин (фетоплацентарна трансфузія внаслідок під'йому дитини вище рівня матері за неперетисненого пупкового канатика); передчасне відшарування плаценти; ранне клемування пупкового канатика (протягом перших 30 с);
- гестаційний вік (ГВ) дитини (недоношеним новонародженим притаманна анемізація з розвитком у подальшому ранньої анемії недоношених);
- мала маса тіла при народженні;
- період виникнення ознак анемії;
- наявність тривалої жовтяниці (гемолітична анемія);
- наявність зовнішньої чи внутрішньої кровотечі (внутрішньошлуночковий крововилив, великі гематоми м'яких тканин, кефалогематома, травма печінки, селезінки);
- наявність пре- чи постнатальної інфекції;
- сімейний анамнез (гематологічні захворювання, жовтяниця, спленектомія можуть свідчити про виникнення мікросфероцитарної гемолітичної спадкової анемії Мінковського-Шофара);

- причини низького рівня гемоглобіну (кровотеча, підвищений гемолиз еритроцитів чи їх недостатня продукція, поєднання цих механізмів).

Перебіг анемії, спричиненої недостатньою продукцією еритроцитів, повільний, що дає змогу організму пристосуватися до неї. Тому основними клінічними ознаками при цьому є блідість шкіри з поступовою появою компенсаторно-приспосувальних реакцій (помірна тахікардія, тахіпноє). На фоні зменшення вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів виявляють надзвичайно низький рівень ретикулоцитів (менше 1%). Структура (морфологія) еритроцитів, як правило, не змінена.

У новонароджених з анемією, спричиненою підвищеним руйнуванням еритроцитів (гемолітична) або гострою крововтратою (постгеморагічна), стан може бути тяжким. Гемолітична анемія часто супроводжується жовтяницею, гепатомегалією, інколи спленомегалією. Кількість ретикулоцитів у крові збільшена, виявляють нормобласти. Відзначають морфологічні зміни еритроцитів – сфероцитоз, овалцитоз, інші (сфероцитоз, АВ0-несумісність).

Перелік обов'язкових лабораторних досліджень:

1. Вміст гемоглобіну (Hb) – найбільш важливого показника червоної крові, який при народженні становить від 135-140 до 200-220 г/л.

2. Кількість еритроцитів (RBC) у новонароджених становить від $4,2$ до $5,8 \cdot 10^{12}$ в 1 л, у середньому $5,0 \cdot 10^{12}$ в 1 л і до 2-4-го місяця життя поступово зменшується до $(2,5-3,0) \cdot 10^{12}$ в 1 л.

Клінічне значення. Зменшення кількості еритроцитів є одним з основних лабораторних критеріїв анемії.

3. Гематокрит (Ht) – загальний об'єм еритроцитів (%).

Потрібно мати на увазі, що капілярний Ht вищий за венозний (похибка при визначенні капілярного Ht на фоні анемії значно зростає). Капілярний Ht обчислюють за формулою: $Ht_{вен} = Ht_{кап} \cdot 1,1$ [W. Tomas, 1982].

4. Кількість ретикулоцитів (RTC) у доношених новонароджених у 1-шу добу життя в нормі становить 3-7%. Швидкість дозрівання RTC контролюється еритропоетином і залежить від вмісту мікроелементів кровотворної дії (цинку, міді, кобальту, заліза тощо).

Клінічне значення. Кількість RTC є достовірним маркером регенераторної активності кісткового мозку, тому її визначають при анемії різного генезу:

- збільшення кількості RTC на фоні анемії (3-4% і більше – ретикулоцитоз) – гемолітична анемія, нещодавня крововтрата чи гіпоксія (за винятком недоношених дітей);

- зменшення кількості RTC на фоні анемії (менше 0,5-1% – ретикулоцитопенія) свідчить про гіпорегенераторний стан еритроїдного ряду кровотворення (вроджена чи набута апластична анемія, деякі інфекційні хвороби – краснуха, цитомегаловірусна інфекція).

5. Кількість нормобластів (ядерних еритроцитів). Відразу після народження і в перші 3-4 доби життя ці клітини виявляють в периферичній крові практично в усіх новонароджених (у нормі вони становлять 0,1% усієї популяції еритроцитів, або 0-24 на 100 лейкоцитів); поступово вони зникають до кінця 1-го тижня життя. У недоношених немовлят кількість нормобластів є більшою – у середньому 1000-1500 в 1 мкл, або 21 на 100 лейкоцитів (їх вміст зменшується в перші дні життя, проте їх можна виявити у недоношених новонароджених у віці 6-8 тиж.). Збільшення вмісту еритробластів у період новонародженості може бути зумовлене гемолізом, значною крововтратою, хронічною гіпоксією, а також порушенням еритроцитопоезу (наприклад, при хворобі Дауна).

6. Морфологічне дослідження еритроцитів.

Вивчення мазка периферичної крові має важливе практичне значення для диференційної діагностики анемії періоду новонародженості. Збільшення кількості еритроцитів неправильної форми, їх розмірів притаманне для новонароджених на відміну від дорослих. Особливою є морфологічна різноманітність еритроцитів (анізо-, пойкилоцитоз різного ступеня з появою передгемолітичних форм) у недоношених новонароджених, що потрібно враховувати при інтерпретації результатів.

Під впливом несприятливих чинників – дефіциту в їжі заліза, білку, мікроелементів, вітамінів на фоні зниження компенсаторних можливостей системи еритроцитопоезу зменшуються розміри еритроцитів і вміст у них гемоглобіну. Еритроцити можуть також збільшуватися при стресовому еритроцитопоезі, коли їх дозрівання відбувається, минаючи кілька етапів, для швидкого поповнення периферичної крові і забезпечення її кисневотransпортної функції. Цей «захисний» процес спричиняє виснаження компенсаторних систем і тоді, крім макроцитів, з'являються також дрібні еритроцити, збіднені гемоглобіном – виникає дефіцитна анемія. Таким чином, морфологічне дослідження еритроцитів має важливе діагностичне й прогностичне значення. Виявлення морфологічних змін еритроцитів дає змогу припустити наявність захворювання крові, якому вони властиві, а саме:

- мікроцитоз і гіпохромія еритроцитів – хронічна фето-материнська чи фето-фетальна крововтрата, залізодефіцитна анемія (ЗДА);

- нормоцитоз і нормохромія еритроцитів – гостра кровотеча, анемія при системному захворюванні;
- сфероцитоз – ізоімунний гемоліз внаслідок несумісності за АВО-системою;
- еліптоцитоз – вроджений овалоцитоз;
- пікноцитоз – дефіцит Г-6-ФДГ;
- шизоцитоз – коагулопатія споживання, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), сепсис, токсини;
- мікросфероцитоз – вроджена мікросфероцитарна гемолітична анемія, імунна гемолітична анемія, дефіцит Г-6-ФДГ; мікроангіопатична гемолітична анемія;
- мішенеподібність – таласемія, гемоглобінопатія, дефіцит заліза.

7. Група крові, Rh-фактор (за наявності ізоімунного гемолізу).

8. Рівень білірубину (підвищення за рахунок непрямой фракції – гемолітична анемія; вроджений сфероцитоз; масивна кровотеча в замкнений простір під час регресу гематоми).

Ці показники дають досить повну інформацію про ступінь порушення гомеостазу крові.

Додаткові дослідження (залежно від етіології анемії)

1. **Пряма проба Кумбса** (позитивна за наявності ізо- й аутоімунного гемолізу).

2. Еритроцитарні індекси:

Середній об'єм еритроцита – MCV (mean corpuscular volume). Обчислюють в кубічних мікрометрах: $1 \text{ мкм}^3 = 1 \text{ фемтолітр (фл)}$. Найбільший MCV відзначають у новонароджених – від 104 до 118 фл (фізіологічний макроцитоз), який поступово зменшуючись до 75-78 фл у віці 6 міс. Цей показник визначають за допомогою гематологічного аналізатору або обчислюють за формулою: $MCV = (Ht \cdot 10) : RBC (\cdot 10^{12} \text{ в } 1 \text{ л})$.

Наприклад: Ht-34; RBC – $3,3 \cdot 10^{12}$ в 1 л; $MCV = (34 \cdot 10) : 3,3 = 340 : 3,3 = 103 \text{ фл}$.

За величиною середнього об'єму еритроцитів (MCV – mean corpuscular volume) анемію розподіляють на:

- мікроцитарна анемія (MCV менше 80 фл);
- нормоцитарна анемія (MCV у межах норми – 81-94 фл);
- макроцитарна анемія (MCV понад 95 фл і більше).

Середній вміст (маса) гемоглобіну в одному еритроциті – MCH (mean corpuscular hemoglobin). Обчислюють в пікограмах (пг). Цей індекс є непрямим показником насичення еритроцита гемоглобіном. Нормальний MCH для немовлят становить 30-35 пг.

Клінічне значення. MCH менше 30 пг у дітей раннього віку розцінюють як гіпохромію еритро-

цитів, що, поряд з їх трансформацією (від макро- до мікроцитів) дає підстави припустити наявність ЗДА. При макроцитарній і мегалобластній анемії MCH збільшується.

MCH визначають за допомогою гематологічного аналізатору або обчислюють за формулою: $MCH = Hb (\text{г/л}) : RBC (\cdot 10^{12} \text{ в } 1 \text{ л})$.

Наприклад: Hb – 125 г/л, RBC – $3,6 \cdot 10^{12}$ в 1 л; $MCH = 125 : 3,6 = 34,7 \text{ пг}$

Середня концентрація Hb у певному об'ємі еритроцитів – MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – відображає насичення еритроцита гемоглобіном (співвідношення вмісту гемоглобіну до об'єму еритроцита). Обчислюють у відсотках (%). Цей показник є чутливим тестом при порушенні процесів гемоглобіноутворення. Нормальне значення MCHC становить 30-36 %.

Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW) відображає гетерогенність еритроцитів за розміром і характеризує ступінь анізоцитозу. У нормі становить 11,6-15 %. Використання еритроцитарних індексів дає змогу диференціювати основні форми анемії:

- гемолітичну – нормальні значення MCH, MCV, низькі – Hb, RBC;
- макроцитарну – високі значення MCH, MCV, низькі – Hb, RBC;
- залізодефіцитну – низькі значення MCV, MCH, Hb, нормальні – RBC, а також орієнтувати лікаря на проведення додаткових досліджень і своєчасного лікування.

3. **Осмотична резистентність еритроцитів.** Нормальне значення початку гемолізу при концентрації натрію хлориду 0,50-0,45 %, повний гемоліз – 0,40-0,35 %. Це дослідження проводять при припущенні про наявність гемолітичної анемії.

Клінічне значення. Зниження осмотичної резистентності еритроцитів (концентрація натрію хлориду 0,70-0,75 %) відзначають при спадковому мікросфероцитозі і деяких формах спадкової несфероцитарної гемолітичної анемії, а також при аутоімунній гемолітичній анемії. Підвищення осмотичної резистентності – при таласемії, гемоглобінопатії.

4. **Ультразвукове дослідження головного мозку та органів черевної порожнини** (для виявлення прихованої крововтрати).

5. **Пункція кісткового мозку** (для підтвердження синдрому Даймонда–Блекфана).

6. **Дослідження активності ферментів еритроцитів** (для виявлення вроджених дефектів еритроцитів).

7. Коагулопатія споживання:

- протромбіновий час;
- кількість тромбоцитів;
- час утворення фібринового згортка;

- час зсідання крові;
- рівень фібриногену.

АНЕМІЯ, СПРИЧИНЕНА ВТРАТОЮ КРОВІ У ПЛОДА ЧИ НОВОНАРОДЖЕНОГО (ПОСТГЕМОРАГІЧНА АНЕМІЯ)

Етіологія. Найчастіше етіологічними чинниками анемії у новонароджених у перші дні життя є гостра чи хронічна крововтрата в пре- та постнатальному періодах (табл. 1).

На виникнення і тяжкість постгеморагічної анемії новонародженого впливає тривалість кровотечі й об'єм втраченої крові. Постгеморагічна анемія новонародженого може бути гострою і хронічною.

Клінічні прояви. Масивну крововтрату з клінічними ознаками тяжкого гіповолемічного (постгеморагічного) шоку у новонароджених протягом першого тижня життя виявляють рідко, але помірну внутрішню і зовнішню крововтрату з розвитком постгеморагічної анемії – дещо частіше.

Постгеморагічна анемія новонародженого не супроводжується жовтяницею, гіпербілірубінемією і гепатоспленомегалією. Іктеричність шкіри може виникати пізніше, в період регресу гематоми (за наявності). Виділяють наступні клінічні форми анемії, зумовлені перинатальною крововтратою (В. И. Калиничева, 1990):

- 1) гостра постгеморагічна анемія з ознаками шоку;
- 2) гостра постгеморагічна анемія без шоку (рівень Hb в межах 110-140 г/л);
- 3) хронічна постгеморагічна анемія (низький рівень Hb, задовільна адаптація);
- 4) постгеморагічна анемія, жовтяниця і гіпербілірубінемія, зумовлені розсмоктуванням гематом;
- 5) «пізня анемія» після крововтрати – виявляють в період від 2 до 8 тиж життя.

Прогноз залежить від етіології, швидкості й об'єму крововтрати, а також від толерантності дитини до гіпоксії (анемії), своєчасності, якості і повноти лікування. Усі діти з перинатальною

крововтратою належать до групи ризику щодо виникнення залізодефіцитного стану і/або залізодефіцитної анемії.

Тактика неонатолога відносно лікування залежить від об'єму втраченої дитиною крові і тривалості кровотечі.

Лікування. Для визначення тяжкості анемії і вибору терапевтичної тактики важливе значення мають анамнез і дані лабораторних досліджень: розгорнутий клінічний аналіз крові в перші 6-12 год життя (рівень Hb і Ht визначають через кожні 3 год). Доцільно обмежувати (за можливостю) кількість досліджень крові для моніторингу біохімічних параметрів, оскільки часте взяття крові зумовлює виникнення ятрогенної постгеморагічної анемії, особливо у недоношених новонароджених.

За будь-якої кровотечі рекомендують вводити внутрішньом'язово розчин вітаміну K₁ (1-2 мг), а за наявності зовнішньої кровотечі – проводити стабілізацію місцевого гемостазу.

Єдиної думки щодо того, за якого рівня гемоглобіну й гематокриту рекомендувати проведення гемотрансфузійної терапії, немає. Рівень гемоглобіну окремо не може бути показанням до проведення гемотрансфузійної терапії без оцінки клінічного стану новонародженого, оскільки дитина може бути адаптована до того чи іншого рівня гемоглобіну без шкоди для організму (толерантність до анемії).

Зважаючи на небезпечність гемотрансфузійної терапії, багато лікарів вважають доцільним використовувати інші терапевтичні рішення, наприклад, призначення препаратів рекомбінантного еритропоєтину (р-ЕПО) в поєднанні з препаратами заліза та препаратами гемопоетичної дії (стимуляція власного еритроцитопоезу). Ця тактика лікування анемії вважається більш фізіологічною та безпечною.

Залежно від клінічної форми анемії, використовують різні схеми лікування, наприклад:

1. Компонентна терапія для корекції (відновлення) об'єму крові і кількості клітин: плазмозамінники (сольові розчини, далі – за потребою коло-

Таблиця 1

Етіологічні чинники анемії у новонароджених

Антенатальні	Інтранатальні	Постнатальні
Порушення цілісності плаценти Аномалії пуповини та її судин Фето-фетальна трансфузія Фето-материнська трансфузія.	Фето-материнська трансфузія Акушерські ускладнення (кесарів розтин, передчасне відшарування плаценти, розриви пуповини, передлежання плаценти, травматичний амніоцентез) Аномалії розвитку пуповини і плаценти Стискання пуповини під час пологів Пологова травма	Внутрішня кровотеча (внутрішньошлуночковий крововилив, масивна кефалогематома, кровотеча внаслідок розриву паренхіматозних органів тощо) Шлунково-кишкова кровотеча Порушення системи згортання крові Кровотеча з пупкових судин Ятрогенна крововтрата (лабораторні втрати)

- ідні розчини – розчини гідроксіетилкрохмалу) у поєднанні з препаратами р-ЕПО (рекормон або інші) і заліза (двох- або трьохвалентного).
2. Корекція (відновлення) тільки кількості клітин: препарати р-ЕПО і заліза (двох- або трьохвалентного);
 3. Попередження виникнення дефіциту заліза внаслідок крововтрати: тільки феротерапія (препарати заліза двох- або трьохвалентного).

За наявності хронічної постгеморагічної анемії потреби у проведенні гемотрансфузійної терапії немає. Хронічна крововтрата спричиняє дефіцит заліза в організмі. Тому патогенетичним лікуванням є адекватний догляд, харчування, призначення препаратів заліза, а також препаратів кровотворної дії (вітаміни, мікроелементи, рекомбінантний еритропоетин – за показаннями).

У здорових доношених новонароджених без клінічних ознак анемії за умови адекватного надходження в організм заліза та інших гемопоетичних факторів кровотворення її корекція відбувається самостійно. Щодо недоношених новонароджених, внаслідок толерантності до гіпоксії умовно здорових немовлят зберігається задовільний стан за рівня Hb 75-70 г/л.

АНЕМІЯ, СПИРИЧИНЕНА ПІДВИЩЕНИМ РУЙНУВАННЯМ ЕРИТРОЦИТІВ (гемолітична анемія)

Для усіх видів гемолітичної анемії характерним є зменшення тривалості життя еритроцитів та їх підвищене руйнування.

Вроджена гемолітична анемія.

За характером ураження еритроцитів:

Аномалії мембрани еритроцитів (еритроцитарна мембранопатія):

1. Мікросфероцитоз (анемія Мінковського–Шоффара) виникає у неонатальному періоді рідко, частіше у віці 3-5 років. Іноді, за атипичних проявів неонатальний сфероцитоз слід диференціювати від гемолітичної хвороби новонародженого (ГХН), фетального гепатиту, атрезії жовчних проток, жовтяниці Люція (надмірна кількість естрогенів у молоці матері), жовтяниці інфекційного генезу. Характерними ознаками є жовтяниця (ядерна жовтяниця у тяжких ситуаціях), анемія, гепатоспленомегалія. Вираженість анемії залежить від ступеня гемолізу.

2. Еліптоцитоз (діагностика у першому півріччі життя утруднена).

3. Стоматоцитоз.

4. Піропойкілоцитоз (виникає з перших днів життя у вигляді тяжкої жовтяниці та гемолітичної анемії з внутрішньоклітинним гемолізом внаслі-

док порушення структури білка мембрани еритроцитів), проявляється вираженою чутливістю еритроцитів до нагрівання з появою пойкилоцитозу.

5. Акантоцитоз (абеталіпопротеїнемія), клінічні прояви у вигляді триади ознак: синдром мальабсорбції жиру, нервово-м'язові порушення, розлади зору.

6. Дитячий пікноцитоз (клініко-гематологічні прояви нагадують такі за ГХН, перебіг – від легкого зі спонтанним одужанням до тяжкого); спостерігають у недоношених дітей, за ниркової недостатності, у дітей з дефіцитом Г–6–ФДГ, дефіцитом токоферолу (вітаміну Е), при інфекціях.

Діагностика: анамнез, морфологічне дослідження еритроцитів, визначення осмотичної резистентності еритроцитів (постійне зниження), гіпербілірубінемія (залежить від тяжкості гемолітичного кризу), анемія, ретикулоцитоз, нормобластоз, позитивні пряма і непряма проби Кумбса, гепатоспленомегалія. Обов'язкова консультація дитячого гематолога.

Дефіцит активності ферментів еритроцитів (еритроцитарна ензимопатія):

1. Дефіцит активності Г–6–ФДГ – виявляють у дітей будь-якого віку. Характеризується 5 клінічними формами.
2. Дефіцит активності ферментів гліколізу (піруваткінази, 2,3-дифосфогліцератмутази, гексокінази, глюкозофосфатизомерази та ін.).
3. Порушення обміну глутатіону (дефіцит активності синтетази, редуктази, пероксидази глутатіону) – поява тілець Гейнца в еритроцитах, підвищення рівня непрямого білірубину та заліза у сироватці крові, ретикулоцитоз.
4. Порушення обміну порфірінів.

Клініка. Характерні ознаки – жовтяниця, анемія, спленомегалія.

Діагностика: анемія, ретикулоцитоз, гіпербілірубінемія, анізо-, пойкилоцитоз (передгемолітичні форми – шизоцити), поліхромазія.

Порушення структури або синтезу гемоглобіну («кількісна» та «якісна» гемоглобінопатія):

1. Кількісна гемоглобінопатія (α , β , γ – таласемія).

Клініка. Жовтяниця, анемія, гепатоспленомегалія (рання та часта ознака). Характерними є відставання росту дитини, зміни у кістках черепа (деформація). Гемосидероз органів (печінки, міокарда).

Діагностика: мішенеподібні еритроцити, анізо-, пойкилоцитоз, гіпохромія еритроцитів, лейкоїтромбоцитопенія.

2. Якісна гемоглобінопатія (серпоподібно-клітинна анемія) – **клінічні прояви** виникають наприкінці 1-го року життя.

Лікування. Лікування всіх видів вродженої гемолітичної анемії проводять спільно з дитя-

чим гематологом. Більш повну інформацію про вроджену гемолітичну анемію рекомендовано отримати у посібниках з дитячої гематології.

Набута гемолітична анемія – розподіляють за чинниками, що зумовили гемоліз:

1. Імунні порушення: Rh- і АВ0-конфлікт, несумісність за факторами крові (Kell, Duffy), імунні хвороби матері (системні хвороби сполучної тканини, аутоімунна гемолітична анемія), гемотрансфузія.
2. Гемоліз внаслідок дії препаратів (пеніциліни, цефалоспорини).
3. Механічне, хімічне чи термічне ураження оболонки еритроцитів.
4. Ураження еритроцитів інфекційним агентом: сифіліс, токсоплазмоз, цитомегаловірусна інфекція, гепатит В, С, сепсис.
5. Мікроангіопатія (кавернозна гемангіома, стеноз ниркової артерії, коарктація аорти).
6. Дефіцит токоферолу (ретикулоцитоз, вміст токоферолу до 5 мг/мл, пікноцитоз).

АНЕМІЯ ВНАСЛІДОК ПРИГНІЧЕННЯ ЕРИТРОЦИТОПОЕЗУ

(ГІПОРЕГЕНЕРАТОРНА АНЕМІЯ)

Вроджена гіпопластична анемія

1. Анемія Фанконі (панцитопенія) – загальне порушення гемоцитопоезу та аномалії розвитку (плями гіперпигментації, гіпоплазія або відсутність великих пальців на верхніх кінцівках, полідактилія, інші аномалії кісток – відсутність променевої кістки, хребця, аномалія ребер; мікроцефалія, вади серця, сечостатевої системи, обох очей). Частота її 1:3000. Повні гематологічні прояви синдрому спостерігають у віці старше 2 років (апластична анемія, тромбоцитопенія, лейкоцитопенія).

2. Анемія Екстрена–Дамешка – загальне порушення гемоцитопоезу без вроджених вад розвитку (виникає дуже рідко).

3. Анемія Даймонда–Блекфана – вибіркоче порушення еритроцитопоезу (еритробластопенія), аномалії розвитку (вроджені вади серця, карликовість, аномалії скелета) – виявляють в перші 3-12 тиж життя.

Обов'язкове консультування і спостереження дитячого гематолога.

Набута гіпо- та апластична анемія

1. З загальним порушенням гемоцитопоезу (гостра чи підгостра апластична анемія, хронічна апластична анемія).

2. З вибіркочим порушенням еритроцитопоезу – транзиторна еритробластопенія дитячого віку – виникає через кілька тижнів після гострої респіраторної вірусної інфекції (можливе спонтанне одужання).

Дефіцитна анемія – спричинена ізольованим (рідко) чи поєднаним (частіше) дефіцитом ціанкобаламіну та фолієвої кислоти, заліза, білка, амінокислот, мікроелементів, еритропоетину.

Анемія, як правило, є симптомом, що супроводжує будь-яке захворювання перинатального періоду (ГХН, інфекції, пологова травма, ЗВУР тощо). Тому необхідна не тільки корекція анемії, а й лікування основного захворювання.

АНЕМІЇ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Недоношені діти схильні до розвитку анемії на протязі 2-6-го місяців життя. На відміну від доношених дітей, у недоношених новонароджених визначають ранню анемію (гіпорегенераторний генез), яка з'являється у перші 2 міс життя, і пізню анемію (залізодефіцитний генез), що виникає у віці 3-6 міс.

Рання анемія недоношених (РАН) – посідає проміжне місце між станом незрілості організму (постнатальний феномен адаптації) і самостійним захворюванням. Частота виникнення РАН обернено залежить від ГВ і маси тіла дитини при народженні.

Патогенетичні механізми РАН тісно пов'язані з особливостями перебудови еритроцитопоезу в перинатальному періоді і є наслідком взаємопов'язаних процесів.

Фактори, що сприяють розвитку ранньої анемії недоношених дітей

- Передчасне збільшення напруження кисню під час переходу з плацентарного на легеневе дихання.
- Фізіологічна затримка зміни місць продукції еритропоетину з печінки на нирки.
- Неадекватний синтез еритропоетину на гіпоксичні стимули внаслідок гіпопродукції ендogenous еритропоетину та інших сполук гемопоетичної дії.
- Постнатально більш високий обсяг розподілу еритропоетину та більш прискорене його руйнування.
- Підвищене руйнування фетальних еритроцитів. У недоношених новонароджених триває синтез HbF до строку, еквівалентного 40 тижням гестації, що зумовлює затримку зміни типів гемоглобіну і підвищення співвідношення HbF/HbA. Підвищення спорідненості (афінитет) HbF до кисню зумовлює вразливість еритроцитів плода та недоношених дітей до окиснювальних (оксидантних) агентів.
- Швидке виснаження та дефіцит гемопоетичних чинників, а також незрілість антиоксидантної системи захисту.
- Гемодилуція внаслідок прискореного росту дитини.

- Неприятливі чинники анте- й постнатального періоду (тяжка асфіксія при народженні, внутрішньошлункові крововиливи (ВШК) III ступеня, інфекції перинатального періоду, гострі респіраторні вірусні інфекції, тривала киснева терапія).
 - Втрати крові під час її взяття для лабораторного дослідження і перинатальні крововтрати.
- Гематологічні характеристики РАН:
- нормоцитарний нормохромний характер;
 - величина гематокриту від 0,20 до 0,30;
 - вміст гемоглобіну менше 100 г/л (65-95 г/л);
 - зменшення кількості ретикулоцитів (менше 10%);
 - вміст еритропоєтину в сироватці крові низький;
 - еритроїдні попередники, чутливі до еритропоєтину.

До типових морфо-функціональних змін еритроцитопоезу за наявності РАН належать:

- зменшення кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну;
- кількісні зміни морфометричних параметрів (MCV, MCH, MCHC, RDW);
- широкий спектр морфологічних змін еритроцитів (анізо-/пойкілоцитоз різної вираженості з появою передгемолітичних форм);
- якісні зміни загального гемоглобіну у вигляді підвищеного рівня неактивних дериватів (метгемоглобін – MetHb, карбоксигемоглобін – HbCO, сульфогемоглобін – SHb) у середньому у 2-3 рази від припустимих значень;
- короткочасне посилення регенерації клітин еритроїдного ряду внаслідок зниження регенераторної активності кісткового мозку.

Ступінь тяжкості РАН (за А.І. Хазановим, 1986):

I Hb 100-85 г/л; RBC до $2,5 \cdot 10^{12}$ в 1 л;

II Hb 84-70 г/л; RBC до $2,0 \cdot 10^{12}$ в 1 л;

III Hb менше 70 г/л; RBC менше $2,0 \cdot 10^{12}$ в 1 л.

Клініка РАН. Поява клінічних симптомів анемії у «здорових» недоношених немовлят є фізіологічною компенсаторною реакцією організму на зниження вмісту кисню у тканинах внаслідок анемії.

При прогресуванні анемії відбувається периферичне «шунтування» з подальшою централізацією кровообігу, що спричиняє блідість шкіри, зниження тону м'язів і рухової активності дитини (компенсаторні механізми). Шляхом збільшення частоти скорочень серця (ЧСС) і дихання (ЧД) у недоношених дітей забезпечується потреба у кисні. На думку багатьох дослідників, стан «здорових» недоношених дітей не порушується навіть при рівні гемоглобіну 70-60 г/л, тому зниження концентрації гемоглобіну само по собі не є показанням до проведення трансфузії. Але тривала анемія або її прогресування (вміст Hb 65 г/л і

менше) зумовлює збільшення вираженості цих клінічних симптомів анемії.

У недоношених дітей важко визначити межу зниження рівня гемоглобіну, за якої відбувається перехід від фізіологічного стану до справжньої анемізації організму з розвитком хронічної гіпоксії. Компенсаторні можливості у таких дітей обмежені через загальну незрілість організму та наявність інтеркурентних станів (гіпотрофія, кардіореспіраторні розлади, інфекційні захворювання та інші), які сприяють напруженню компенсаторних реакцій. Тому, незважаючи на здатність організму недоношених дітей компенсувати анемію, необхідно вчасно здійснювати заходи з її попередження та лікування.

Лікування РАН.

Важливе значення в профілактиці та лікуванні РАН у дітей мають правильна організація догляду, попередження переохолодження, раціональне харчування, корекція розладів функції дихальної системи та мінімізація лабораторних досліджень.

Підтверджена необхідність призначення піридоксину, ретинолу, аскорбінової та фолієвої кислот, мікроелементів (цинку, міді, марганцю та ін.), що беруть участь у кровотворенні. Призначення мікроелементів недоношеним новонародженим зумовлено також необхідністю їх введення для активації ферментів, що беруть участь у утилізації заліза, його гему, синтезі порфірину, дозріванні ретикулоцитів, що сприяє збільшенню вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів.

Для зменшення застосування трансфузій еритроцитарної маси при виходжуванні недоношених дітей використовується ЕПО-терапія в поєднанні з препаратами гемопестичної дії (токоферол 5-10 мг на добу, ретинол 1200 од на добу, аскорбінова кислота 25 мг на добу, фолієва кислота 0,5-1 мг/кг на добу, препарати заліза (у краплях) 2-5 мг/кг на добу). Обов'язковим є збалансоване білкове харчування (3-3,5 г/кг на добу) за рахунок застосування збагачувача грудного молока (фрисо) або адаптованих харчових сумішей; а також мінімізація лабораторних досліджень.

Пізня анемія недоношених дітей (ПАН).

У здорових недоношених дітей наприкінці 3-го місяця життя внаслідок активації власного еритроцитопоезу починається спонтанне підвищення рівня гемоглобіну та збільшення кількості еритроцитів. Проте, у зв'язку з нестачею фетальних запасів заліза, це зумовлює поступовий дефіцит заліза з виникненням ПАН. В її формуванні також має значення дефіцит білка та антианемічних вітамінів – ретинолу, токоферолу, фолієвої кислоти при одночасному порушенні утилізації заліза.

Причини ПАН:

- недоношеність;

- насичення перинатального періоду шкідливими чинниками;
- перинатальна крововтрата;
- раннє клемування пуповини (до 30-45 с) після народження (запас заліза знижується на 20 %);
- висока інтенсивність метаболічних процесів у постнатальному періоді з швидким виснаженням фетальних запасів заліза;
- відсутність повного забезпечення фізіологічної потреби в залізі (не менше 0,5 мг/кг на добу) з харчуванням;
- еритропоетинотерапія;
- низька активність процесів реутилізації ендogenous заліза;
- інфекційні захворювання.

Гематологічна характеристика ПАН:

- зниження рівня гемоглобіну (100-70 г/л і менше)
- гіпохромія (МСН менше 30 пг);
- мікроцитоз (МСV менше 80 фл);
- ретикулоцитоз (+/-);
- порушення морфології еритроцитів (анізоцитоз, поліхромазія);

Клініка ПАН. Початкові прояви ПАН спостерігають вже на 3-4-му місяці життя, пік захворювання – у другому півріччі.

Встановлений паралелізм між тяжкістю ПАН та ступенем дефіциту заліза. Виділяють три ступеня тяжкості:

I – вміст гемоглобіну до 90-80 г/л, еритроцитів – до $3,5-3,0 \cdot 10^{12}$ в 1 л;

II – вміст гемоглобіну до 70 г/л, кількості еритроцитів – до $2,8 \cdot 10^{12}$ в 1 л;

III – вміст гемоглобіну до 66 г/л, кількість еритроцитів – до $2,5 \cdot 10^{12}$ в 1 л.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алакаева И. Б. Гематологические изменения у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными инфекциями / И. Б. Алакаева, Н. В. Непокульчицкая // Педиатрия / – 2009. – № 87 (1). – С. 38-42.
2. Анемии в периоде новорожденности: Метод. рекомендации / Г. А. Шишко и соавт. – Минск, 1999. – 27 с.
3. Анемии у детей: диагностика и лечение. Практическое пособие для врачей / под ред. А. Г. Румянцев, Ю. Н. Токарева. – М.: МАКС-Пресс, 2000. – С. 9-17.
4. Владимирская Е. Б. Регуляция кроветворения и иммуногенеза в перинатальный период / Е. Б. Владимирская, Н. Н. Володин, А. Г. Румянцев // Педиатрия, 1997, ЛИ, с. 76-82.
5. Володин Н. Н. Гемотрансфузионная терапия для новорожденных: Методические рекомендации для врачей и студентов / Н. Н. Володин, Т. В. Белоусова, И. В. Андрияшина [и др.] – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 31 с.
6. Дроздова В. Д. Диагностика ранней анемии у недоношенных новорожденных с маленькой массой тела за допомогою гематологічного аналізатора / В. Д. Дроздова, Н. М. Пясецька, О. Г. Суліма // ПАГ. – 1995. – № 2. – С. 6-8.
7. Захарова И. Н. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Н. Е. Малова // Вопр. современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 60-62.
8. Казакова Л. М. Дефицит железа и его профилактика в практике врача-педиатра: Метод. рекомендации / Л. М. Казакова – М., 1998. – 23 с.
9. Калиничева В. И. Анемии у новорожденных детей / В. И. Калиничева // Педиатрия. – 1984. – № 4. – С. 54-59.
10. Коровина Н. А. Принципы лечения железодефицитных состояний у детей раннего возраста / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников [и др.] // Здоровье женщины. – 2002. – 4 (12). – С. 66-69.
11. Пясецька Н. М. Некоторые аспекты клинического течения ранней анемии недоношенных / Н. М. Пясецька // Ліки України. – 2000. – № 1-2. – С. 52-54.
12. Пясецька Н. М. Анемія новонароджених і дітей раннього віку: Навчальний посібник для лікарів / Н. М. Пясецька. – К., 2006. – 88 с.
13. Сергеева А. И. Показатели феррокинетики и состояние эритропоэза при ранней анемии недоношенных детей / А. И. Сергеева, А. А. Левина, Ю. И. Мамукова [и др.] // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 26-31.
14. Тарасова И. С. Факторы, определяющие эффективность лечения детей с железодефицитной анемией. (Лекция) / И. С. Тарасова, В. М. Чернов // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 49-52.
15. Яцык Г. В. Перспективы применения эритропоэтина в неонатологии / Г. В. Яцык, Н. Д. Одинаева / Вопросы современной педиатрии. – 2000. – Т. 1. – № 5. – С. 32-36.

Профілактика ПАН:

- вигодовування грудним молоком з вчасним введенням продуктів прикорму з використанням продуктів, збагачених залізом, або профілактичне призначення залізовмісних препаратів (краплі);
- обмеження необгрунтованих лабораторних аналізів крові;
- вчасне профілактичне призначення препаратів заліза в дозі 0,5-2 мг/кг на добу вже наприкінці 1-го місяця життя в дозі до 2 мг/кг на добу для запобігання його нестачі з подальшим збільшенням дози до 3-4 мг/кг на добу за необхідності;
- адекватний догляд, профілактика та лікування рахіту, постнатальної гіпотрофії, гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Лікування ПАН:

- адекватне харчування (введення достатньої кількості білка – 3,0-3,5 г/кг);
- ферумтерапія в поєднанні з вітамінами антианемічної дії (ретинол, токоферол, аскорбінова, фолієва кислоти):
 - при ПАН легкої та середньої тяжкості препарати заліза призначають ентерально в дозі 3-5 мг/кг на добу;
 - при тяжкій ПАН препарати заліза призначають парентерально у великих дозах (10-30 мг/кг), розраховавши попередньо дозу елементарного заліза на курс лікування за існуючими формулами. Необхідно пам'ятати про ризик для здоров'я організму при передозуванні заліза та можливості розвитку гемосидерозу при його парентеральному введенні.

16. Alistair G. C. Anemia of prematurity / G. C. Alistair // Neonatology: a practical guide. – 1996. – P. 238-245.
17. Avery G. B. Neonatology, pathophysiology and management of the newborn. – 4th ed / G. B. Avery, M. N. Fletcher, M. G. MacDonald. – Philadelphia: J. B. Lippincott Co, 1994.
18. Cohen A. Anemia of prematurity / A. Cohen, C. Manno // Intensive care of the fetus and neonate – 1996. – P. 1087-1089.
19. Jean-Claude Fauchere An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants / Jean-Claude Fauchere [et al.] // Pediatrics. – 2008. – V.122 (2). P.375-382.
20. John A. Pathophysiology, diagnosis, and prevention of Neonatal anemia / A. John // NeoReviews. – 2000. – V.1. – 4. – 61-68.
21. Maier R. F. The effect of epoetin beta (r-h-Epo) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants / R. F. Maier, M. Obladen, P. Scigalla [et al.] // New Engl. J. Med. – 1994. – V. 330. – P. 1173-1178.
22. Rolf F. Early treatment with erythropoietin b ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. / F. Rolf, M. D. Maier, M. Obladen [et al.] // J. Pediatr-. 2002. –V.141. – P.8-15.
23. Ronald G. Recombinant Human Erythropoietin to Treat the Anemia of Prematurity / G. Ronald, M. D. Strauss // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2004. – V.6 (2). – P.5-9.
24. Strauss R. Neonatal anemia: Pathophysiology and treatment / R. Strauss // Transfusion Immunology and Medicine, 341-343. Retrieved December 10, 2007, from Google Scholar Research Databases.

**НОВОРОЖДЁННЫЕ ДЕТИ И АНЕМИИ
(КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)**

Н. М. Пясецкая

**Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В статье представлены современные данные об анемиях в периоде новорожденности. Отражены механизмы и причины возникновения, клиника, диагностика и методы лечения.

Ключевые слова: новорождённые дети, анемии.

**NEWBORNS CHILDREN AND ANEMIAS
(CLINICAL LECTURE)**

N. M. Pyasetskaya

**National medical academy of postgraduate education
named after P. L. Shupik
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. The results of the modern data about anemias in newborns are presented. Represented the mechanisms and the reasons, clinic, diagnostic and methods of treatment and classification.

Key words: newborn children, anemia.

Рецензент: Професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб
Буковинського державного медичного університету
д. м. н., професор Годованець Ю. Д.

УДК: 616.12-007.2-053.1-07

**А. С. Сенаторова,
М. А. Гончарь, А. Д. Бойченко,
И. Ю. Кондратова,
Е. А. Рига, А. И. Страшок,
А. В. Сенаторова, Т. А. Тесленко**

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Харьковский национальный медицинский университет
Областная детская клиническая больница
Областной детский кардиологический центр
(г. Харьков, Украина)

Ключевые слова: Врожденные пороки сердца, новорожденные, диагностика

Резюме: В клинической лекции освещены современные подходы диагностики врожденных пороков сердца (ВПС) у новорожденных в раннем неонатальном периоде, обсуждается последующая тактика ведения пациентов в условиях родовспомогательных учреждений.

На врожденные пороки сердца (ВПС) приходится от 21 до 30 % всех врожденных пороков развития. Лишь 5-15 % больных, которым не выполнено хирургическое вмешательство, доживают до старшего подросткового возраста. При естественном течении врожденных пороков сердца 40 % детей умирает до года. Причем половина из них – на первом месяце жизни. ВПС встречаются с частотой 6-8 случаев на каждую тысячу родов и представляют наибольшую угрозу для жизни ребенка в период новорожденности. При ранней диагностике и своевременной хирургической помощи дети с ВПС могли бы жить и быть здоровыми.

В последние десятилетия в Украине произошли значительные перемены в направлении оказания помощи новорожденным с ВПС, особенно в пренатальной и ранней неонатальной диагностике врожденной патологии сердца. Осуществляется большая государственная программа усовершенствования медицинской помощи таким новорожденным; значительные успехи достигнуты отечественными кардиохирургами. Вопрос о своевременности диагностики, оптимальной тактике ведения новорожденных с ВПС в условиях родовспомогательных учреждений и своевременности проведения им хирургической коррекции является чрезвычайно актуальным.

Все выше изложенное побудило авторов, на основании анализа данных современной литературы и собственного клинического опыта, в ряде последовательных публикаций предложить практическим врачам современные концепции диагностики ВПС у новорожденных и принципы оказания им медицинской помощи.

Очевидно, что для выработки оптимальной тактики наблюдения и лечения ребенка с ВПС прежде всего необходимо установить правильный диагноз. Поэтому врач, который впервые проводит осмотр новорожденного должен допустить вероятность у ребенка ВПС; провести первичную дифференциальную диагностику с внесердечными заболеваниями новорожденных; провести первичную интенсивную терапию; выявить сопутствующую патологию и оценить ее значение в качестве препятствий к возможному оперативному вмешательству; при необходимости осуществить своевременный перевод в специализированное кардиохирургическое отделение.

Появление в родильном доме первых проявлений дисфункции сердечной деятельности, тахикардии, одышки, прекращение набора массы тела у новорожденного, бледность, появление цианоза или одышки при кормлении или физической активности, систолического шума; изменения на ЭКГ в виде повышения электрической активности левого или правого желудочков, нарушений процессов реполяризации миокарда обосновывают необходимость проведения дополнительного обследования ребенка на предмет выявления ВПС, и, при необходимости, перевода в кардиохирургический центр. Наиболее частые клинические проявления сердечной патологии у новорожденных и их возможные причины сгруппированы в табл. 1. Ведущими являются синдромы сердечной недостаточности, артериальной гипоксемии, проявляющейся цианозом, а также сердечные шумы и аритмии.

Таблиця 1

**ПРИЧИНЫ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ
ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Сердечная недостаточность
Синдром гипоплазии левого сердца Коарктация аорты Критический аортальный стеноз Артериовенозная фистула Открытый артериальный проток Дополнительные артериовенозные сообщения Большой ДМЖП Тотальный аномальный дренаж легочных вен Аномальное отхождение левой коронарной артерии от ЛА
Цианоз
Транспозиция магистральных артерий (ТМА) с или без ДМЖП Тяжелая тетрада Фалло или атрезия ЛА с ДМЖП (с интактной МЖП) Критический стеноз ЛА Общий артериальный ствол (ОАС) Функционально единственный желудочек Аномалия Эбштейна Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ)
Аномалии сердечного ритма
Непароксизмальная желудочковая тахикардия Полная предсердно-желудочковая блокада Предсердная или желудочковая экстрасистолия
Шумы
«Невинные», функциональные Открытый артериальный проток Стеноз ЛА ДМПП ДМЖП Атрио-вентрикулярная коммуникация (АВК) Регургитация через АВ-клапаны Артериовенозная фистула

Современные технологии, применяемые в акушерских стационарах и перинатальных центрах при выхаживании новорожденных детей, тщательное наблюдение за женщиной во время беременности, а также широкое использование методов неинвазивного инструментального обследования женщины и ребенка позволяют на сегодняшний день рано диагностировать ВПС с уточнением топикки изменений в сердце. Однако, практический врач не может игнорировать при подозрении на ВПС у новорожденного ребенка клинико-anamnestические данные, особенно, если такому ребенку в анетанатльном периоде жизни ВПС не был диагностирован, либо ребенок рождается в медицинском учреждении I-го или II-го уровня. Привлечение к консультации специалистов – детского кардиолога, детского кардиохирурга – во многом определяют необходимость быстроты медицинского менеджмента врожденной патологии сердца у детей в раннем неонатальном периоде.

Учитывая все современные возможности родовспомогательных учреждений в диагностике и лечения новорожденных с патологией сердца, представляется алгоритм ведения детей с подозрением или наличием ВПС (рис. 1).

Дополнение А.**Пульсоксиметрия**

Нормальный показатель сатурации кислорода у новорожденных составляет 89-96 %.

ВПС «синего типа» сопровождаются центральным цианозом, который нарастает при физической активности ребенка.

Определение сатурации кислорода – важный этап в диагностике ВПС. Если преддуктальная сатурация выше постдуктальной, может развиваться «раздельный» или «дифференцированный» цианоз, который возникает при нормальном соотношении магистральных сосудов, когда деоксигенированная кровь из малого круга кровообращения поступает в нисходящую аорту через ОАП.

Раздельный цианоз также наблюдается при персистирующей лёгочной гипертензии новорожденных, аномалиях левого желудочка сердца, дуги аорты, критическом стенозе аорты или коарктации аорты. При наличии цианоза у ребенка необходимо провести пробу с пульсоксиметрией. Проба проводится с двумя пульсоксиметрами (преддуктальный – палец правой руки, постдуктальный – палец ноги) (табл. 2).

Дополнение Б.**Гипероксидный тест**

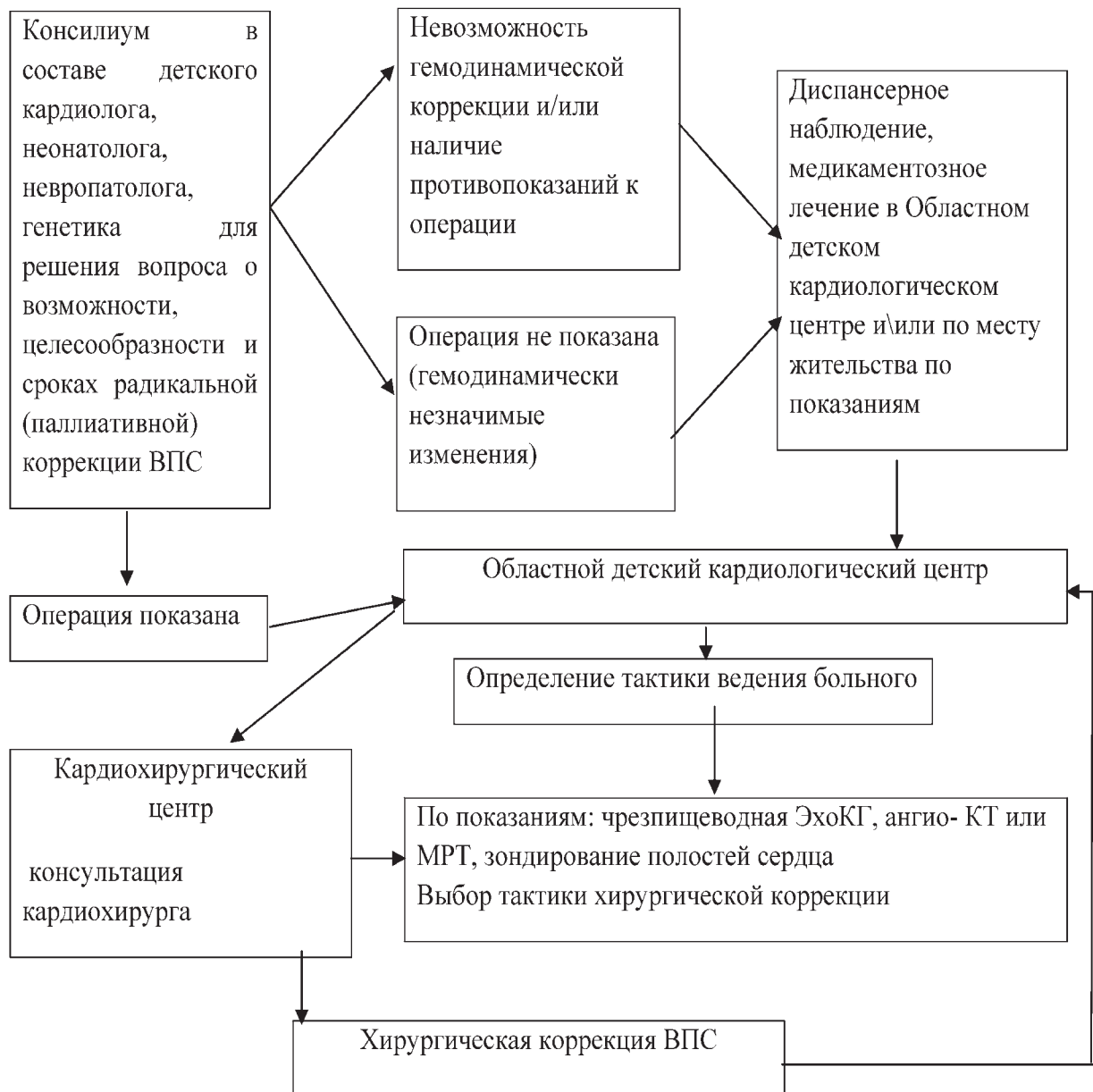
Гипероксидный тест – необходимый этап диагностики у новорождённых с подозрением на критический ВПС. Пациент, имеющий сатурацию кислорода менее 85 %, при дыхании как атмосферным воздухом, так и 100 % O₂, вероятно, имеет внутрисердечный шунт.

Гипероксидный тест (PaO₂ < 100 мм рт. ст. при дыхании 100 % O₂ на протяжении 10 мин.) положителен при респираторном генезе цианоза и отрицателен при кардиальном генезе.

Цианоз, как клиническое проявление ВПС у новорожденных, часто бывает генерализованным, в отличие от акроцианоза (изменение цвета кистей и ступней), который также встречается у новорождённых, но не связан с кардиальными проблемами. Причиной акроцианоза может быть периферическая вазоконстрикция, проявляющаяся в первые 24-48 часов жизни. Помимо ВПС, причинами артериальной гипоксемии могут быть расстройства дыхания, обусловленные родовой травмой, асфиксией, респираторным дистрессом, массивными ателектазами легких, диафрагмальной грыжей и др.



(в условиях перинатального и кардиохирургического центров, продолжение)

Перинатальный центр**Рис. 1.** Алгоритм диагностики и лечения новорожденных с подозрением на врожденный порок сердца (продолжение)**Примечание.** *см. дополнение А, **см. дополнение Б**Таблица 2****Проба с двумя пульсоксиметрами**

Значение	Патология
пре > пост	Шунтирование через открытый артериальный проток, в т. ч. при ПФК
пре < пост	Транспозиция магистральных сосудов
пре = пост	ВПС с внутрисердечным шунтированием или пневмония

Необходимо помнить следующее:

- ✓ Цианоз зависит не только от насыщения артериальной крови кислородом, но и от концентрации гемоглобина, что делает его клиническую оценку изначально неточной.
- ✓ Цианоз можно определить клинически при сатурации кислорода менее 85 %.
- ✓ Цианоз при врождённых пороках сердца обусловлен тремя основными механизмами, которые могут существовать одновременно:
 1. Обструкция легочного кровотока, ассоциированная со сбросом крови справа налево.
 2. Дискордантные предсердно-желудочковые соединения (транспозиция магистральных артерий) с изменением тока крови через сердце.
 3. Смешивание крови, которое может возникать на уровне предсердий, желудочков или магистральных артерий (смешанный венозный отток из большого и малого круга поступает как в аорту, так и в легочную артерию).

У детей с ВПС необходимо различать цианоз, ассоциированный со снижением легочного кровотока, и цианоз, сопровождающий увеличение легочного кровотока. Так, если легочный кровоток снижен, возможно наличие обструкции на уровне трикуспидального клапана, правого желудочка, клапана легочной артерии или самой легочной артерии. При этом обязательно наличие

внутрисердечного сообщения, обеспечивающего возврат крови по венам большого круга из правых отделов сердца в левые (тетрада Фалло, атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки или при интактной межжелудочковой перегородке, атрезия трикуспидального клапана). Дети с цианозом и нормальным или увеличенным легочным кровотоком чаще всего будут иметь транспозицию магистральных артерий или, реже, ситуацию с полным смешиванием крови. Смешение на уровне предсердий возникает при тотальном аномальном дренаже легочных вен и на уровне желудочков в случае функционально единственного желудочка; смешивание крови на уровне крупных артерий – при общем артериальном стволе.

С целью уточнения происхождения цианоза в раннем неонатальном периоде жизни ребенка Европейским обществом кардиологов предложен алгоритм для оценки цианоза у новорожденных, который представлен на рис. 2.

При исключении всей экстракардиальной патологии, вызывающей цианоз у новорожденного, и при подозрении на патологию со стороны сердечно-сосудистой системы, следует заподозрить небольшое число наиболее часто манифестирующих в этом периоде жизни ВПС, основные диагностические критерии которых представлены в табл. 3.

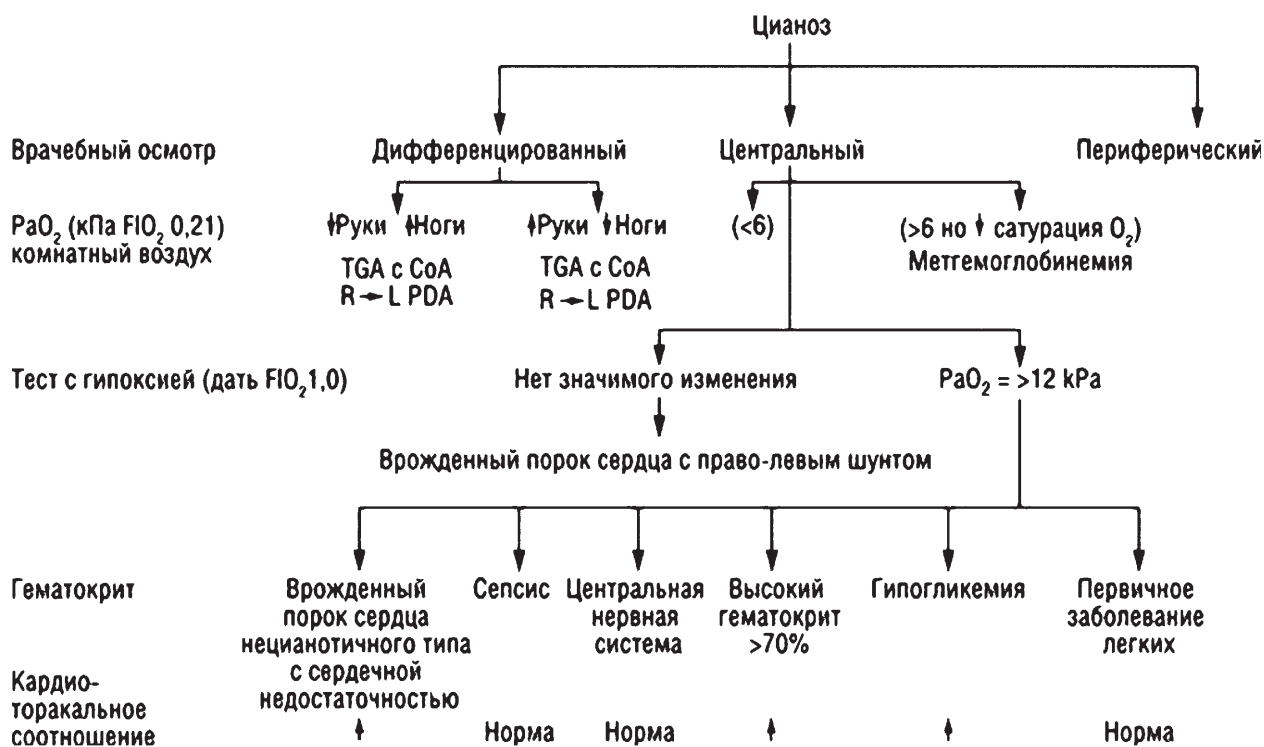


Рис. 2. Алгоритм для оценки цианоза у новорожденных.

Примечание: TGA с CoA – транспозиция магистральных сосудов с коарктацией аорты; R L PDA – право-левый открытый артериальный проток.

Таблиця 3

**Диагностика вроджених пороков серця, супроводжуваних ціанозом,
у новонароджених**

ВПС	Клиника	Рентгенографія	ЕКГ	ДЭхоКГ, SaPO ₂
Транспозиція магістральних судин	Виразений ціаноз, 70% – мальчики, відсутність шуму	Сосудистий рисунок не змінен або зміцнений, швидке розвиток кардіомегалії	Гіпертрофії немає або гіпертрофія ПЖ	ЭхоКГ,
Критичний стеноз легочної артерії	Систолічний шум, можливо систолічний клік	Сосудистий рисунок ослаблений, кардіомегалія	Гіпертрофія ПЖ	ЭхоКГ, ДЭхоКГ (градієнт тиску)
Атрезія легочної артерії	Систолічний або систоло-діастолічний шум (відкритий артеріальний проток)	Сосудистий рисунок ослаблений, кардіомегалія	Гіпертрофія ЛЖ	ЭхоКГ, ДЭхоКГ
Атрезія трикуспідального клапана	др. компоненти (ДМПП, ДМЖП, СтЛА) систолічний шум	Сосудистий рисунок ослаблений, серце не збільшене	Гіпертрофія ЛЖ	ЭхоКГ
Тетрада Фалло	Систолічний шум залежно від співвідношення компонентів пороку	Сосудистий рисунок ослаблений, серце не збільшене, розвиток кардіомегалії	Гіпертрофія ПЖ	ЭхоКГ (ДЭхоКГ) (градієнт тиску ПЖ)
Аномальний дренаж легочних вен	Відсутність шуму	Венозний застої	Гіпертрофія ПЖ	ЭхоКГ + ДЭхоКГ
Аномалія Ебштейна	Іноді систолічний шум	Легочний рисунок в нормі або ослаблений, кардіомегалія	P-pulmonale, rSR V ₁₋₂ , WPW	ЭхоКГ

ЛИТЕРАТУРА

- Школьнікова М. А. Аритмії у дітей. Атлас електрокардіограмм [Текст] / Под ред. Школьнікової М. А. // М.: ІД «Медпрактика-М», 2006. – 148 с.
- Белозеров Ю. М. Ультразвукова семиотика і діагностика в кардіології дитячого віку [Текст] / Белозеров Ю. М., Болбиков В. В. // М.: Ізд-во «МЕДпресс», 2001. – 176 с.
- Джон Кемм А. Болізни серця і судин [Текст] // Руководство Європейського товариства кардіологів / под ред. А. Джона Кемма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. з англ. под ред. Е. В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
- Волосовець О. П. Природжені вади серця у новонароджених: стратегія і тактика лікаря у ранньому постнатальному періоді [Текст] / Волосовець О. П. // Перинатологія та педіатрія. – 1999. – № 2. – С. 28-33.
- Волошак-Гембицька Б. Кардіологічні стани, які загрожують життю новонароджених. Друга регіональна школа-семинар «Рання діагностика та лікування новонароджених з вродженими вадами серця» [Текст] / Волошак-Гембицька Б., Марушевський Б. // Львів, 2002. – 88 с.
- Вороб'єв А. С. Амбулаторна ехокардіографія у дітей. Руководство для лікарів [Текст] / Вороб'єв А. С. // СПб.: СпецЛит, 2010. – 543 с.
- Хоффман Дж. Дитяча кардіологія [Текст] / Под ред. Дж. Хоффмана. Из книги «Педіатрія по Рудольфу», 21-е видання, под ред. К. Рудольфа, А. Рудольфа. Переклад з англійського. – М.: «Практика», 2006. – 544 с.
- Верновський Г. Дослідження в перинатології. Серцево-судинні захворювання у новонароджених [Текст] // Під ред. Г. Верновського, С. Д. Рубенштейна. Переклад з англійської. – К.: «Молодь», 2004. – 312 с.
- Книшов Г. В. В ритмі серця. Світові можливості української кардіохірургії [Текст] / Книшов Г. В. // Спільний проєкт газети «Колорит життя» і ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова». – 2012. – № 1 (3). – С. 3-5
- Лазоришинець В. В. Анастезіологічне забезпечення і післяопераційне ведення кардіохірургічних больних дитячого віку [Текст] / Лазоришинець В. В., Книшов Г. В., Новик В. М. [та ін.] – К.: «Акцент», 1999. – 66 с.
- Лазоришинець В. В. Невідкладна допомога при основних патологічних синдромах у немовлят з уродженими вадами серця [Текст] / Лазоришинець В. В., Руденко Н. М., Книшов Г. В. // К.: Вид-во «УкрНДІСВД», 2001. – 80 с.
- Миролюбов Л. М. Вроджені пороки серця у новонароджених і дітей першого року життя [Текст] / Миролюбов Л. М. // Казань: «Медицина», 2008. – 152 с.
- Мутаф'ян О. А. Пороки серця у дітей і підлітків [Текст]. / Мутаф'ян О. А. Руководство для лікарів. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
- Програма книжка Всеукраїнського форуму «Світовий та вітчизняний досвід допомоги дітям з вродженими вадами серця у ранньому віці» [Текст]. // К., 2004. – 40 с.
- Сухарєва Г. Э. Роль сучасних методів візуалізації в діагностиці складних вроджених пороков серця у дітей [Текст] / Сухарєва Г. Э., Емец І. Н., Каладзе Н. Н., Руденко Н. Н. [та ін.] // Здоров'є ребенка. – 2010. – № 1 (22). – С. 43-50.
- Шарькин А. С. Неотложная помощь новорожденным с вродженими пороками серця [Текст] / Шарькин А. С. // М.: Издательство НЦССХ ім. А. Н. Бакулева РАМН, 2000. – 44 с.
- Туманян М. Р. Первичная диагностика вроджених пороков серця і тактика ведення новонароджених і дітей першого року життя з патологією серцево-судинної системи [Текст] / Туманян М. Р., Беспалова Е. Д. // Методические рекомендации. – М.: Изд-во НЦССХ ім. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. – 24 с.
- Шарькин А. С. Вроджені пороки серця [Текст] Шарькин А. С. // Руководство для педіатрів, кардіологів, неонатологів. – М.: Изд-во «Теремок», 2005. – 384 с.

**ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД
СЕРЦЯ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

*Г. С. Сенаторова, М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко,
І. Ю. Кондратова, О. О. Різа, О. І. Страшок,
А. В. Сенаторова, Т. О. Тесленко*

Харківський національний медичний університет,
кафедра педіатрії № 1 і неонатології, Обласна дитяча
клінічна лікарня, Обласний дитячий кардіологічний
центр, Україна
(м. Харків, Україна)

Резюме: У клінічній лекції висвітлені сучасні підходи
діагностики вроджених вад серця (ВВС) у новонароджених
в ранньому неонатальному періоді, обговорюється тактика
ведення пацієнтів в умовах родопомічних установ.

Ключові слова: вроджені вади серця, новонароджені,
діагностика.

**CONGENITAL HEART DISEASES
DIAGNOSTICS PRINCIPLES
IN EARLY NEONATAL PERIOD**

*G. Senatorova, M. Gonchar, A. Boychenko,
I. Kondratova, E. Riga, A. Strashok,
A. Senatorova, T. Teslenko*

Kharkiv national medical university,
Regional children's hospital,
Regional children's center of cardiology
(Kharkiv, Ukraine)

Summary: contemporary approaches in the diagnosis of
congenital heart disease (CHD) in newborns in early neonatal
period are shown in lecture, we discuss the following tactics of
patients care in maternity hospitals.

Key words: congenital heart diseases, newborns, the di-
agnosis.

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

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК 616-053.31-089

С. С. Киреев, В. И. Ларченко

Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины
(г.Запорожье, Украина)ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ
ГЛАВА I*Ключевые слова:* врожденные пороки развития, новорожденные, предоперационная подготовка, периоперационный период.*Резюме.* В обзоре литературы представлены данные о частоте встречаемости врожденных пороков развития, важности, методах и средствах предоперационной подготовки, а также последующей интенсивной терапии после хирургической коррекции пороков развития у новорожденных. Данная проблема актуальна по причине высокой значимости для дальнейшей жизни новорожденного ребенка.**Актуальность**

По данным Т.К. Немилова (1998); И.Н. Григорович (1996); С.М. Степаненко, В.А. Михельсон и соавт. (2002) ведущее место в структуре хирургической патологии новорожденных занимают врожденные пороки развития (около 80%), которые являются основной причиной летальности в этом возрастном периоде. По прогностическим оценкам И.Ж. Котова (2002) к 2015 году доля здоровых новорожденных сократится до 15-20%, а доля новорожденных, страдающих врожденными и приобретенными болезнями – увеличится до 20-25%.

Врожденные пороки развития – диафрагмальная грыжа, аномалии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и передней брюшной стенки – встречаются в 1 случае на 1000-3000 родов [Clark, 1992; Kohut R. et al., 2002; Weber T. et al., 2002; Stege G. et al., 2003]. Летальность при этом остается высокой, доходя при диафрагмальной грыже – до 40-80%, при атрезии пищевода от 12 до 55%, а у детей с гастрошизисом – от 21 до 80% [Муслимова М.С., 1987; Степаненко С.М., 2002; Shankar K.R., 2001].

Некротический энтероколит (НЭК) – также одна из наиболее сложных и наименее изученных проблем в неонатальной хирургии. По данным ряда авторов НЭК заболевают 2 из 1000 доношенных новорожденных и 10 из 1000 недоношенных, что составляет 1-9% пациентов отделений ин-

© С. С. Киреев, В. И. Ларченко

тенсивной терапии, поступающих в клинику по поводу различных неотложных состояний. Значительные проблемы возникают с ранней диагностикой НЭК, оценкой тяжести состояния ребёнка, адекватностью и своевременностью лечения [Barlow B., 1974; Hack M., 1996; Donovan, 1985; Баиров Г.А., 1977; Красовская Т.В., 2001].

Доказано, что результаты лечения новорожденных с хирургической патологией зависят от своевременности и правильности диагностики, вовремя проведенных реанимационных и хирургических вмешательств, правильной оценки тяжести состояния новорожденных на всех этапах лечения [Т.В. Красовская, 2001]. В связи с этим одной из актуальных задач неонатальной анестезиологии – реаниматологии является полноценная оценка тяжести состояния и прогноз исхода заболевания хирургических больных.

Достижения современной медицины и техники позволили осуществлять внутриутробную, раннюю диагностику большинства пороков развития. Многие из этих пороков требуют раннего хирургического вмешательства. Рекомендации разных авторов в отношении сроков оперативного лечения отдельных пороков развития часто значительно отличаются друг от друга и иногда противоречивы, кроме того, со временем эти данные меняются [Шифман Е.М., 2001; Карцева Е.В.

2001., Ахмадеева Э. Н., 2005; Скворцова В. А., 2005; Байбарина Е. Н., 2006 Исаков Ю. Ф., 2006]. Подобные изменения связаны с появлением новых стратегий в интенсивной терапии, накоплением практического опыта, с разработкой новых сложных операций, которыми раньше хирурги не располагали. В работах, посвященных определению сроков оперативного лечения, в большинстве случаев освещаются лишь отдельные пороки развития, вопросы тактики нередко трактуются субъективно, без достаточно убедительных анатомо-физиологических обоснований или статистически достоверных данных. В результате в специализированные клиники часто поступают дети с запущенными формами заболевания, тяжелыми осложнениями, возникшими в связи с необоснованным консервативным или несвоевременным оперативным лечением, значительно ухудшаются как непосредственные, так отдаленные результаты лечения. Поэтому сроки оперативного лечения следует убедительно обосновывать и четко аргументировать [Шифман Е.М., 2001; Гуменюк Н. И., 2004; Ахмадеева Э. Н., 2005].

По мнению ряда авторов, руководствуясь концепцией об относительной незрелости органов, тканей и систем новорожденного ребенка, особенно подверженных вредным влияниям при наличии у него пороков развития, правильным следует считать стремление к возможно ранней коррекции порока у большинства больных. Раннее устранение порока создает условия для нормального развития не только патологически измененного органа, но и системы, в которой функционирует данный орган и организма в целом [Шифман Е.М., 2001; Ахмадеева Э. Н., 2005]. И наоборот, чем дольше откладывается операция и позднее начато консервативное лечение, тем в большей степени патология становится «привычным» состоянием, и восстановление нормальной функции органа затрудняется или становится невозможным.

Расширению диапазона оперативных вмешательств у новорожденных способствуют достижения современной анестезиологии и реаниматологии, совершенствование оперативной техники, накопление опыта выхаживания больных после операции. Однако при этом возможны серьезные просчеты. К оценке патоморфологической картины при ряде заболеваний и функциональных расстройств у новорожденных следует подходить с поправками на возрастную норму; показания к оперативному вмешательству в период новорожденности у таких больных следует ставить с осторожностью, избегая неэффективных, а иногда и ненужных операций как, например, при хроническом запоре, обусловленном временной анатомической

и функциональной незрелостью нервно-мышечных структур стенки прямой кишки. Следовательно, при некоторых функциональных расстройствах расширение показаний к оперативному вмешательству у новорожденных оправдано лишь при уверенности, что ребенку не будет нанесен вред.

По мнению других авторов, даже urgentная хирургическая патология (перитонит, гастрошизис и т.д.) не является ограничивающим фактором для проведения предоперационной подготовки необходимой длительности. Длительность подготовки, которая определяется состоянием ребенка и хирургической патологией может продолжаться от нескольких часов до нескольких суток [Робертон Н.Р.К., 1998; Gerber A. C., 2003].

Имеются данные об организации хирургической помощи в условиях родильного дома, которая позволяет своевременно, в максимально короткие и оптимальные сроки корректировать врожденные пороки развития, исключая необходимость транспортировки ребенка в другие лечебные учреждения, что снижает риск переохлаждения, инфицирования, дестабилизации параметров гемодинамики и дыхания.

Анализ литературы показывает, что до сих пор в неонатальной хирургии вопросы продолжительности предоперационной подготовки и критерии готовности больного имеют разные трактовки, а порой и противоречивые данные [Шифман Е.М., 2001; Жидков Ю. Б., 2005; Скворцова В. А., 2005; Байбарина Е. Н., 2006 Исаков Ю. Ф., 2006]. На этапе, когда еще специалисты не пришли к единому мнению, правильное решение о готовности ребенка к оперативному вмешательству должно определяться совместно с участием анестезиолога – реаниматолога и хирурга.

В настоящее время, благодаря достижениям детской анестезиологии и хирургии, большинство таких пороков развития успешно корректируются в неонатальном периоде. Вместе с тем, успех хирургического лечения во многом зависит от ранней постановки диагноза, адекватности предоперационной подготовки и своевременного перевода ребенка в хирургический стационар. Антенатальная диагностика пороков развития позволяет построить адекватный алгоритм ведения беременности, родов и оказания последующей хирургической помощи.

Крупные перинатальные центры должны иметь в своей структуре отделение хирургии новорожденных, которое позволяет осуществлять оперативные вмешательства детям с врожденной хирургической патологией в оптимально короткие сроки.

По данным литературы [Briggs J.P., 1990; Сепбаева А. Д., 2011] оптимальными сроками

хирургического вмешательства в условиях перинатального центра являются:

- Гастрошизис – в первые часы после рождения.
- Эмбриональная грыжа с узким основанием дефекта – 2 сутки жизни.
- Эмбриональная грыжа с широким основанием дефекта – 5-6 сутки жизни.
- Атрезия пищевода – в конце первых или в начале вторых суток жизни
- Диафрагмальная грыжа – по мере снижения легочной гипертензии, 5-7 сутки жизни.
- Дуоденальная непроходимость – 2-3 сутки жизни.
- Атрезия тонкой кишки – первые 12 часов после рождения.

По мнению А. Г. Антонова, А. В. Араповой, Д. Н. Дегтярева, Ю. И. Кучерова (2004) сложность диагностики врожденных пороков развития у детей первых дней жизни, не выявленных пренатально, связана с тем, что первоначальные симптомы заболевания в виде одышки, цианоза, срыгивания и нарушения отхождения стула могут быть приняты за проявления переходных состояний или синдром дезадаптации. Отсутствие хирургической настороженности или неправильная интерпретация клинической картины являются основным источником диагностических ошибок, отрицательно сказывающихся на прогнозе жизни и здоровья ребенка. Именно поэтому у всех новорожденных с нарушениями внутренних органов или нарушениями нормального течения периода ранней адаптации необходимо в первую очередь исключить врожденные пороки развития.

Ведущими клиническими синдромами при поступлении новорожденных в хирургический стационар чаще всего являются: сердечно-сосудистая недостаточность с нарушением общей и мозговой гемодинамики, почечная недостаточность, метаболические нарушения. Около трети новорожденных с пороками развития ЖКТ имеют сочетанные пороки развития (сердца, почек и др.) и около половины – нарушения мозгового кровообращения 2-3 степени. Поэтому, новорожденные и, особенно недоношенные дети, являются пациентами с очень высокой степенью операционно – анестезиологического риска, а анестезиологическое пособие у них – самым сложным разделом педиатрической анестезиологии и реаниматологии. Из выше сказанного становится понятным, почему анестезиологическое пособие новорожденным (клиническая, биохимическая, электрофизиологическая оценка состояния, предоперационная подготовка и проведение анестезии) должен оказывать высококвалифицированный специалист, хорошо знающий основы не-

онатологии [Робертон Н.Р.К., 1998; Шифман Е. М., 2001; Карцева Е. В., 2002; Ахмадеева Э. Н., 2005].

Как указывалось ранее, несмотря на прогресс в хирургии и интенсивной терапии новорожденных, результаты лечения младенцев с врожденными пороками, такими, как диафрагмальная грыжа, гастрошизис и атрезия пищевода, не всегда утешительны. К сожалению, такие пороки встречаются часто: один ребенок на 2000, а то и на 1200 новорожденных (в том числе мертворожденных). Уровень летальности также остаётся высоким. Столь неутешительные данные объясняются отсутствием до сих пор эффективных схем лечения. Остается открытым и вопрос о продолжительности предоперационной подготовки, нет единой точки зрения на методику проведения ИВЛ, использование сурфактанта, применение вазоактивных и инотропных препаратов. Операция позволяет провести радикальную коррекцию порока у новорожденного, но не сразу устраняет комплекс патофизиологических изменений, связанных с основной патологией, а также приводит к значительным изменениям гомеостаза в послеоперационном периоде.

Основными проблемами, требующими решения, в настоящий момент являются общие для этих больных проблемы: выраженный респираторный дистресс-синдром, нарушения гемодинамики (преимущественно лёгочной), синдром почечной дисфункции). Это способствует развитию синдрома персистирующей легочной гипертензии, который, в свою очередь, служит пусковым механизмом в развитии синдрома персистирующего фетального кровотока, приводящего к выраженной гипоксемии и гиперкапнии вследствие право – левого шунтирования крови. Кроме того, при диафрагмальной грыже и гастрошизисе имеется относительное недоразвитие брюшной полости, приводящее к значительному увеличению внутрибрюшного давления после низведения органов в ходе операции. Общим для двух последних является и длительное послеоперационное восстановление функции ЖКТ. Обязательной и адекватной в послеоперационном периоде должна быть анальгезия с миоплегией (если идет речь об ИВЛ).

Основными причинами смерти при этих пороках считают синдром «утечки воздуха» при «жестких» режимах ИВЛ (т.е. интерстициальную эмфизему легких, пневмоторакс), особенно у зрелых детей; гипоплазию легких, двустороннюю пневмонию на фоне внутриутробной инфекции и аспирационного синдрома.

Важно отметить, что более чем в 80% случаев хирургические заболевания сочетаются с тяжелой соматической патологией новорожденных,

а именно, недоношенностью, внутриутробной инфекцией, синдромом дыхательных расстройств, перинатальным поражением ЦНС. В некоторых случаях именно эта патология определяет тяжесть состояния ребенка. Указанные тенденции связаны с ухудшением экологической обстановки и здоровья женского населения, ранним выявлением заболеваний благодаря использованию УЗИ-скрининга во время беременности, с хирургической настроженностью педиатров – неонатологов [Дональд С. Праф, 2003; Brenner L., 2010].

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА НОВОРОЖДЕННЫХ

Новорожденные, особенно недоношенные дети, с нарушениями кровообращения, газообмена и метаболизма, для проведения предоперационной подготовки должны поступить в отделение реанимации и интенсивной терапии. Они помещаются в инкубатор или открытую реанимационную систему, где создается определенный микроклимат с оптимальной температурой, влажностью и концентрацией кислорода.

Осмотр и необходимые манипуляции (пункция или катетеризация вены, постановка зонда в желудок или мочевого пузыря и др.) лучше проводить на реанимационном столике, где есть возможность поддерживать адекватный температурный режим. Минимально необходимое обследование включает: определение группы крови и резус-фактора; общий анализ крови и мочи; КОС и газы крови; уровень Hb, Ht, и глюкозы крови, основных электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}). В первую очередь осуществляется венозный доступ, предпочтение следует отдать пункции периферической вены и постановке венозной линии.

Правильная оценка тяжести состояния больного, выявление имеющихся нарушений, диагностика сочетанных пороков развития и заболеваний определяют объем и характер предоперационной подготовки, выбор метода обезболивания и в определенной степени прогнозируют тяжесть течения послеоперационного периода и исход заболевания. При поступлении в клинику общими (в разной степени выраженности) для всех детей с пороками развития являются изменения КОС, полицитемия, снижение диуреза и дефицит массы тела.

Основные критерии готовности ребенка к операции таковы: стабильная центральная и периферическая гемодинамика, адекватные вентиляция и газообмен, нормальный уровень гемоглобина и гематокрита, удовлетворительная периферическая микроциркуляция, диурез не менее 1 мл/кг/ч без стимуляции. То есть чем стабильнее показатели гомеостаза, тем ниже степень риска и меньше

вероятность проявления нарушений и негативных изменений в послеоперационном периоде. Длительность предоперационной подготовки определяется состоянием ребенка и хирургической патологией и продолжается не менее 24 ч. Даже ургентная хирургическая патология не может являться абсолютным фактором, определяющим продолжительность подготовки к операции.

Обсуждение вопроса обязательного проведения предоперационной подготовки является важным, поскольку большая часть новорожденных с острой хирургической патологией имеет значительные нарушения гомеостаза. Если не проводить частичную или полную коррекцию указанных нарушений перед операцией, то в ближайшем послеоперационном периоде высок риск развития синдрома полиорганной недостаточности и соответственно увеличения уровня летальности.

ОСОБЕННОСТИ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА

В настоящее время известны отрицательные последствия влияния гипотермии на новорожденных детей, особенно недоношенных, а именно: гипогликемия, метаболический ацидоз, легочное кровотечение, апноэ, шок, внутрижелудочковые кровоизлияния и др. У новорожденных детей с хирургическими заболеваниями развитие гипотермии могут вызвать следующие факторы: транспортировка ребенка в хирургический стационар, на различные обследования, в операционную; хирургическая патология, при которой увеличивается потеря тепла (гастрошизис, омфалоцеле и др.); сама операция (открытая брюшная полость и грудная клетка, большие раневые поверхности); большой процент недоношенных детей и детей с морфо-функциональной незрелостью. Поэтому у новорожденных детей, имеющих хирургическую патологию, следует уделять большое внимание поддержанию оптимального температурного режима. Для этого используют стационарные и транспортные кюветы, дополнительный обогрев операционного стола [8, 9].

Обезболивание и премедикация. Еще 15 лет назад отечественные и зарубежные авторы изданий по анестезиологии и реаниматологии рекомендовали для проведения анестезии у новорожденных детей при полостных операциях использовать сочетание миорелаксанта и седативного препарата, поскольку считали, что новорожденные дети не способны чувствовать боль. В настоящее время для практических врачей, которые занимаются лечением детей, способность новорожденных ощущать боль – абсолютно ясный и неоспоримый факт. В связи с этим у новорожденных с хирургической патологией необходимо проводить обезболивание в до-, интра-

и послеоперационном периоде, и препаратами выбора для обеспечения достаточного обезболивания являются наркотические анальгетики.

В схему предоперационной подготовки следует включать обезболивающие препараты при следующих заболеваниях: при перитоните, острой кишечной непроходимости, гастрошизисе, абсцессах, диафрагмальной грыже. Перед операцией всем детям целесообразно выполнять стандартную премедикацию атропином в дозе 0,02 мг/кг за 20-30 мин до операции [Brenner L., 2010].

Виды обезболивания для детей.

Компоненты анестезии

Главной и основной целью анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств является адекватная защита организма ребенка от операционного стресса. Современное анестезиологическое пособие в зависимости от исходного состояния пациента и характера операции включает в себя следующие компоненты:

1. Торможение психического восприятия или выключение сознания. Угнетение эмоциональных реакций ребенка перед операцией обеспечивается премедикацией или базис – наркозом. Во время операции сознание выключается с использованием ингаляционного или неингаляционного анестетика либо их комбинацией.
2. Обеспечение центральной или периферической анальгезии (устранение боли). Центральная анальгезия обеспечивается блокадой центральных нервных структур, участвующих в восприятии боли. Анальгезия может достигаться введением наркотических анальгетиков; морфина, промедола, фентанила; все общие анестетики также обладают достаточно выраженным анальгетическим эффектом. Под периферической анальгезией подразумевается выключение рецепции и/или проведения болевых импульсов по аксонам ноцисенсорной системы местными анестетиками. Сочетание центральной и периферической анальгезии существенно улучшает качество общего обезболивания.
3. Нейровегетативная блокада. В определенной степени нейровегетативная блокада обеспечивается анестетиками и анальгетиками. Более надежно она достигается применением ганглиоблокаторов, нейроплектиков, центральных и периферических холино- и адренолитиков, с помощью местной анестезии. Препараты этих групп уменьшают чрезмерные вегетативные и гормональные реакции больного на стрессовые факторы, возникающие при хирургическом вмешательстве, особенно если операция длительная и травматичная.

4. Миорелаксация. Миорелаксация необходима для расслабления мускулатуры ребенка при операциях, когда характер оперативного вмешательства требует ИВЛ или полного расслабления мышц в зоне операции. Определенный уровень релаксации обеспечивается общими анестетиками. Расслабление мускулатуры непосредственно в зоне операции может достигаться использованием всех способов местной анестезии (кроме инфильтрационного). Тотальная миоплегия является обязательным требованием в грудной хирургии и при выполнении ряда операций. С целью ее достижения применяются мышечные релаксанты – препараты, блокирующие проведение импульсов в нервно-мышечных синапсах.
5. Поддержание адекватного газообмена. Нарушения газообмена в процессе наркоза и операции зависят от различных причин: характера основного заболевания или операционной травмы, глубины наркоза, накопления мокроты в дыхательных путях ребенка, увеличения концентрации углекислоты в системе большой – аппарат, положения пациента на операционном столе и других. Эффективная легочная вентиляция обеспечивается при соблюдении следующих условий: 1) правильный выбор спонтанного или управляемого дыхания ребенка во время операции; 2) поддержание свободной проходимости дыхательных путей; 3) подобранные соответственно возрасту и анатомическим особенностям размеры масок, эндотрахеальных трубок, коннекторов, дыхательного контура. Приведенные положения должны учитываться не только при ингаляционном наркозе, но и при всех прочих видах анестезии.
6. Обеспечение адекватного кровообращения. Дети особенно чувствительны к кровопотере, гиповолемическим состояниям, так как компенсаторные возможности насосной функции сердца относительно ёмкости сосудов у них снижены. В связи с этим поддержание адекватного кровообращения требует тщательной коррекции водно-электролитных нарушений и анемии перед операцией. Наряду с этим необходимо адекватное поддержание ОЦК по ходу операции и в послеоперационном периоде. Объем кровопотери при большинстве оперативных вмешательств у детей ориентировочно известен. Большинство анестезиологов в практической работе используют гравиметрический метод определения кровопотери, взвешивая «отработанный» операционный материал и, считая, что 55-58% общей массы его составляет кровь. Метод очень прост, но весьма при-

близителен. Естественно, что функциональное состояние кровообращения является одним из критериев адекватности анестезии. С целью поддержания нормального уровня и коррекции возникающих нарушений гемодинамики анестезиолог может использовать не только инфузионные среды, но и препараты, обладающие кардио- и вазоактивным эффектами.

7. Поддержание адекватного метаболизма – это обеспечение в интраоперационном периоде необходимых энергоресурсов организма, белкового и углеводного обмена, регуляция водно-электролитного баланса, КОС, диуреза и температуры тела [Степаненко С М., 2002; Lang W., 2005].

Однокомпонентный наркоз

При этом виде анестезии выключение сознания, анальгезия и релаксация достигаются одним анестетиком. Под однокомпонентным ингаляционным или неингаляционным наркозом выполняются малые оперативные вмешательства, болезненные процедуры, исследования и перевязки. В детской практике чаще других анестетиков в этом случае используют кетамин, барбитураты. Относительным достоинством этого вида обезболивания является простота методики. Недостатком в основном следует считать необходимость высокой концентрации анестетика, что ведет к усилению его негативных и побочных действий на органы и системы.

Ингаляционный наркоз

является наиболее распространенным видом общего обезболивания. Действие его основано на введении анестетиков в газонаркоотической смеси в дыхательные пути больного с последующей диффузией их из альвеол в кровь и насыщении тканей. Основным преимуществом ингаляционного наркоза является его управляемость и возможность легко поддерживать нужную концентрацию анестетика в крови. Относительным недостатком считается необходимость в специальной аппаратуре (наркозные аппараты). Ингаляционный наркоз можно проводить простой маской (в современной анестезиологии не используется), аппаратно-масочным и эндотрахеальным способами. Разновидностью последнего является эндобронхиальный способ или одноплеечный наркоз, когда ингаляция газонаркоотической смеси происходит через интубационную трубку, введенную в один из главных бронхов. В настоящее время широко используются севоран, севофлюран.

Неингаляционный наркоз

При этом виде наркоза анестетики вводятся в организм любым возможным путем, кроме ин-

галяции через дыхательные пути. Наиболее часто препараты вводят внутривенно: барбитураты, оксибутират натрия, кетамин, мидазолам, диприван, препараты для нейролептаналгезии. Можно вводить указанные препараты и внутримышечно; особенно часто таким путем вводят кетамин. Остальные пути – ректальный, оральный, внутрикостный – редко используются для введения анестетиков. Преимущество неингаляционного мононаркоза в его простоте – нет необходимости в наркозной аппаратуре. Неингаляционный наркоз очень удобен для индукции. Такие несомненные достоинства неингаляционной анестезии как возможность внутримышечных инъекций, что позволяет начинать наркоз в условиях палаты и далее транспортировать детей в операционную, простота применения, быстрое действие, малая токсичность – делают этот вид анестезии весьма перспективным в педиатрической практике. Недостатком его является малая управляемость. В детской практике неингаляционный наркоз широко используется при малых оперативных вмешательствах и манипуляциях, а также часто комбинируется с любыми другими видами анестезии.

Комбинированный наркоз

Это широкое понятие, подразумевающее последовательное или одновременное использование различных анестетиков, а также сочетание их с другими препаратами: анальгетиками, транквилизаторами, релаксантами, которые обеспечивают или усиливают отдельные компоненты анестезии. В стремлении комбинировать различные лекарственные средства заложена идея получать от каждого препарата лишь тот эффект, который наилучшим образом обеспечивается этим веществом, усиливать слабые эффекты одного анестетика за счет другого при одновременном снижении концентрации или дозы применяемых медикаментов. Открытие и внедрение в анестезиологическую практику миорелаксантов качественно изменило подход к комбинированному обезболиванию. Расслабление мускулатуры, которое достигалось только большими (токсичными) концентрациями анестетиков, теперь обеспечивается применением миорелаксантов. Это позволяет достигать адекватного уровня обезболивания использованием относительно небольших доз препаратов с уменьшением их токсического действия. Так, например, сознание можно выключить пропофолом, релаксацию обеспечить миорелаксантами, анальгезию – введением фентанила. При этом адекватный газообмен обеспечивается ИВЛ.

Под сочетанной анестезией следует понимать использование в схеме анестезиологического по-

собия различных видов и методов обезболивания. Например, когда сознание ребенка на время операции выключается общим анестетиком, а релаксация в зоне операции, периферическая анальгезия и блокада вегетативных реакций обеспечиваются одним из способов местной анестезии. Насколько мало самостоятельное значение местной анестезии у детей, настолько широко она может применяться в виде сочетанного обезболивания. Развитие анестезиологии в последнее десятилетие характеризуется особым вниманием к проблеме лечения болевого синдрома. В педиатрической анестезиологии наиболее популярна концепция «сбалансированной анестезии», когда регионарные блокады дополняют, как компонент, общую анестезию. Подобным способом обеспечивается не только интраоперационное обезболивание, но и достигается эффективная послеоперационная анальгезия. У педиатрических больных центральная регионарная блокада может быть представлена в виде **каудальной эпидуральной анестезии**. Последняя является наиболее часто используемой техникой регионарной анестезии у детей и составляет почти 50% по сравнению с другими методами проведения центральных блокад.

Выбор оборудования

Каудальную эпидуральную анестезию можно выполнить простой стерильной одноразовой инъекционной иглой. Для выбора нужной иглы требуется рассмотреть следующие необходимые характеристики: ее наконечник, диаметр и длину. Если наконечник иглы остро заточен, то существует опасность пересечения крестца острой иглой (т.к. у новорожденных он имеет хрящевую структуру), что может привести к таким осложнениям, как прокол прямой кишки или сосудов в полости малого таза. Кроме этого, кончик заостренной иглы более длинный и при продвижении может создать ложное ощущение того, что весь срез иглы находится в эпидуральном пространстве. Игла с углом заточки наконечника 45° - 60° является наилучшим вариантом. С помощью иглы с подобным наконечником после прокола крестцово-копчиковой мембраны хорошо идентифицируется попадание в каудальное эпидуральное пространство благодаря ощущению «утраты сопротивления». Важным фактором служит и диаметр иглы. В противоположность общепринятому мнению, тонкие иглы более опасны и могут привести к большим осложнениям. Тонкая игла легко гнётся и удаление деформированной иглы представляется затруднительным. Так же представляется мало возможным рефлюкс крови или цереброспинальной жидкости при непредумышленном попадании в сосуд или в субарахноид-

альное пространство, если диаметр иглы слишком мал. Кроме того, при использовании тонкой иглы выше риск прокола хрящевых структур с проникновением в полость малого таза, что представляет значительную опасность. Таким образом, иглы диаметром 19-21 G являются идеальными, т.к. они достаточно жёсткие и достаточно большие для возникновения рефлюкса крови и ликвора. Следующей важной характеристикой является длина иглы. Ввиду близости твердой мозговой оболочки опасно использовать слишком длинные иглы. Так как расстояние от кожи до эпидурального пространства даже у взрослых не более 20 мм, разумно использовать иглы длиной не более 25-30 мм.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ КАУДАЛЬНОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ

В последние годы получил распространение мультимодальный принцип лечения острой боли, что подразумевает использование комбинации препаратов различных фармакологических групп. Для достижения каудальной эпидуральной анестезии можно рекомендовать следующие группы препаратов и их комбинацию.

1. Местные анестетики амидной группы, такие как лидокаин (ксилокаин) 0,5% – 2%, бупивакаин (маркаин) 0,125% – 0,25% в разведении с адреналином 1:200000 (или без него у новорожденных и детей до двух лет жизни). Одинаковые объёмы 0,25% бупивакаина и 1% лидокаина вызывают практически идентичное сегментарное распространение анальгезии.

Вообще, перед выполнением любого вида регионарной анестезии обязательным правилом является определение веса ребёнка, расчёт максимально допустимой безопасной дозы местного анестетика и перевод этой дозы в максимально допустимый объём раствора местного анестетика нужной концентрации. Максимально допустимая доза бупивакаина составляет 2 мг/кг веса больного, а лидокаина – 5 мг/кг.

2. Опиоидные анальгетики. агонисты мю-рецепторов. Можно использовать раствор промедола из расчета 0,2 мг/кг веса пациента или раствор фентанила из расчета 2 мкг/кг веса. Необходимо помнить, что не рекомендуется при выполнении каудальной анестезии у детей однократное и одномоментное введение растворов промедола или фентанила в объёме, превышающем 1,0 мл.

На сегодняшний день Фармкомитетом РФ разрешается применение у детей такого традиционно мощною наркотическою анальгетика как морфин, однако в Украине данный анальгетик разрешен детям только с трех лет. Новорожденные, у которых экскреция морфина замедлена по сравнению

с детьми более старшего возраста, должны получать данный препарат только после обсуждения с ответственным или дежурным анестезиологом и, по возможности, в условиях обеспечения интенсивного наблюдения и соответствующего мониторинга из-за риска возникновения отсроченной респираторной депрессии. Рекомендуемая доза морфина – 0,02 мг/кг веса ребёнка.

3. Раствор клофелина (клонидина) 0,01%, являясь селективным альфа-агонистом, вызывает выраженный анальгетический эффект на спинальном и супраспинальном уровне, реализуемый через адренергические механизмы. У детей младше двух лет изолированно не применяется, используется только в комбинации с местным анестетиком. Рекомендуемая доза – 1 мкг/кг веса болюсно, но не более 1,0 мл объема.

Целесообразно выбирать препарат с продолжительным действием и минимальными побочными эффектами, чаще с этой целью, как указывалось ранее, используют 1% лидокаин и 0,25% бупивакаин. Препараты для эпидурального введения должны быть из ампул для одноразового использования и без добавления консервантов.

Предложено множество рекомендаций для расчёта доз местных анестетиков, которые варьируют довольно широко:

1) Armitage рекомендует вводить 0,25% бупивакаин в дозе 0,5 мл/кг для люмбосакрального блока, 1 мл/кг – для тораколумбального блока и 1,25 мл/кг – для блока на среднегрудном уровне. Максимальная доза бупивакаина не должна превышать 20 мл. При больших объёмах он рекомендует добавлять одну часть 0,9% NaCl к трём частям местного анестетика для получения 0,19% раствора.

2) Scott рассчитывает дозу по возрасту и весу ребёнка. Если ребёнок обладает средним весом для своего возраста, то обе цифры будут одинаковы. Если ребёнок большего веса, то следует использовать цифру, основанную на возрасте, во избежание передозировки.

Более низкие дозы, рекомендованные Scott, рассчитаны на эффект анальгезии, в то время, как относительно высокие дозы, предложенные Armitage, обеспечивают анестезию. Надо быть осторожным при использовании больших доз анестетика для получения высокого блока во избежание его токсического эффекта. Рекомендуемая максимальная доза бупивакаина – 2 мг/кг, а лидокаина – 5 мг/кг. Если препарат по ошибке введён внутривенно, то даже малые дозы ведут к проявлениям токсичности.

Более низкие концентрации местных анестетиков используются у новорожденных, детей первых двух лет жизни и когда нет необходимости длительной анальгезии. Препаратом выбора служит раствор бупивакаина. соответственно в концентрации 0,125% для детей младшей возрастной группы, и в концентрации 0,25% для более старших пациентов. Так как при этом не ставится целью достижение моторного блока, то необходимо в подобных случаях отказаться от использования концентрированных растворов бупивакаина (маркаина), например 0,5% раствора.

Существует множество математических формул, которые на основании возраста и веса пациента позволяют вычислить необходимый объем раствора местного анестетика. На практике, однако, проще использовать формулу, предложенную Armitage. а именно: 0,3-0,5 мл местного анестетика на каждый кг веса. При этом следует помнить, что максимальный объем анестетика не должен превышать 20 мл.

Преимущество каудальной эпидуральной техники: доступ в эпидуральное пространство не только на уровне ниже спинного мозга, но и на уровне ниже твердой мозговой оболочки, где сакральный канал свободен даже от корешков спинальных нервов.

Показания

Каудальная анестезия явилась поворотным моментом в педиатрической анестезиологии и прочно прижилась, так как имеет наглядную

Таблица 1

Расчёт доз местных анестетиков

Вес (кг)	Возраст (лет)	Доза 0,25% бупивакаина (мл) для блока до T12	Доза 0,25% бупивакаина (мл) для блока до T7
12,5	2	4	6
15	3	5	7,5
16	4	5,5	8
17,5	5	6	9
20	6	7	10,5
22,5	7	8	12
25	8	9	13,5
27,5	9	10	15
30	10	11	16,5

пользу для детей. Она обеспечивает эффективную интра – и постоперационную анальгезию почти на всех этапах хирургического вмешательства в области нижней части живота, аноректальной хирургии, урологии и хирургии нижних конечностей. Каудальная анестезия актуальна для новорожденных и детей группы высокого риска. Преимущество каудальной эпидуральной анестезии заключается еще и в том, что она с успехом применяется не только в плановой хирургии, но и в медицине критических состояний, например, при перекруте яичка, ущемленной грыже, омфалоцеле, парафимозе, переломах и ранениях в области таза и нижних конечностей и в ряде других случаев.

Противопоказания:

1. Инфекции генерализованного характера.
2. Локальная инфекция в области сакрального отверстия.
3. Состояние выраженной гиповолемии или гиповолемический шок.
4. Коагулопатии.
5. Острые органические поражения ЦНС.
6. Повышенная чувствительность к анестетикам и анальгетикам, используемым при каудальной анестезии.

Осложнения

Подкожные инъекции. Возможны, когда анатомические ориентиры не определяются или определены неправильно, а также при нарушениях техники пункции. При этом в процессе инъекции возникают подкожные инфильтраты. Может быть предпринята повторная попытка проведения каудальной анестезии, но она может быть затруднена из-за наличия инфильтрата. Более того, необходимо учитывать, что придется ввести еще одну, дополнительную дозу анестетика или его комбинации к той, что была введена раньше.

Пункция сосуда. Относительно частое осложнение, обычно оно протекает без последствий, если это выявлено до введения анестетика. Внутрисосудистой инъекции раствора можно избежать, используя тест – дозу с последующей аспирационной пробой в процессе введения анестетика. Если при пункции крестцово – копчиковой мембраны или при аспирации в игле оказывается кровь, то эта игла извлекается и выбрасывается, а для повторной пункции используется новая игла. Частота случаев пункции вен каудального эпидурального пространства колеблется в пределах 10%. Если же внутрисосудистая инъекция анестетика всё-таки произошла, то следует ожидать результатов токсического воздействия раствора и должны быть

немедленно предприняты общеизвестные меры по реанимации и интенсивной терапии.

Пункция твердой мозговой оболочки. Наиболее часто это случается, когда нарушается техника выполнения каудальной анестезии, например, игла слишком глубоко продвигается в сакральный канал или используется игла длиной более 30 мм. Пункция твердой мозговой оболочки может иметь место и при анатомических деформациях, особенно если дуральный мешок находится ниже уровня S2. При соблюдении всех правил техники частота пункции твердой мозговой оболочки может быть уменьшена до 0,5-2,0%. Если имеется рефлюкс цереброспинальной жидкости, то игла немедленно удаляется, а вторая попытка может быть предпринята при условии, что раствор будет вводиться медленно и под низким давлением. Инъекция в субарахноидальное пространство приводит к развитию тотальной спинальной анестезии и, как и внутрисосудистая инъекция анестетика, является грозным осложнением.

Гемодинамические проблемы. Встречаются редко при выполнении каудальной эпидуральной анестезии, особенно, у детей младше 7-8 лет, естественно, при отсутствии внутривенного или субарахноидального введения. На практике гипотензия как правило бывает незначительной и редко требует какого-либо лечения. Подобная гемодинамическая стабильность связана с тем, что объем крови, проходящий через нижние конечности, у детей составляет небольшую часть от общего объема крови. Кроме того, это можно объяснить и определенной незрелостью симпатической системы, особенно у детей младшей возрастной группы.

Латерализация блока. При проведении каудальной анестезии, когда пациент находится в положении на боку, в 50% случаев уровень анестезии выше на два дерматома на нижней стороне. Если скорость введения очень медленная, это различие может достигать четырех дерматомов. Латерализация становится проблемой, если хирургическое вмешательство проводится на противоположной стороне.

Каудальная эпидуральная анестезия – это эффективная и практичная техника обеспечения адекватного обезболивания в интра- и послеоперационном периоде с общей частотой неудач менее 3%. Благодаря высокой вероятности успеха метод используется у новорожденных и у детей группы высокого риска, а также в ургентной хирургии. Хотя каудальная анестезия относительно безопасна и легка для проведения, однако, как и другие эффективные техники, имеет свой собственный риск и осложнения, иногда достаточно

серьезные, которые встречаются главным образом при грубых нарушениях техники и протокола выполнения процедуры.

По данным Белла Вадодария, Дэвид Конн, Отделение анестезиологии Королевской больницы Девона и Эксетера, (Эксетер, Великобритания) дети обычно не могут переносить операции только под регионарной анестезией. Однако у самых маленьких детей каудальный блок может быть достаточен для вправления ущемлённых грыж, что способствует нормализации функции кишечника перед хирургической коррекцией. Анестезию можно использовать при пересадках кожи, операциях на промежности и нижних конечностях; при этом часто требуется ее дополнение средствами общей анестезии. Обезболивание может продолжаться и в послеоперационном периоде, его длительность может быть увеличена добавлением к местному анестетику опиоидов (петидин 0,5 мг/кг). Необходимо принимать во внимание возможность отсроченной депрессии дыхания под воздействием эпидуральных опиатов, поэтому больных надо наблюдать в палате интенсивной терапии в течении 24 часов после операции.

СПИННОМОЗГОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ У ДЕТЕЙ

Применяют в первую очередь у новорожденных при операциях по поводу паховой грыжи и в аноректальной области продолжительностью не более 1 часа. У детей младшего возраста сосудистый тонус не настолько велик, чтобы симпатическая блокада могла отразиться на АД, так что артериальной гипотонии обычно не развивается. Доза: 0,5% изобарический или гипербарический раствор бупивакаина в дозе 0,1 мл/кг (сюда следует добавить объем анестетика, необходимый для заполнения иглы).

Осложнения: неудачи (частота 10%), недостаточное послеоперационное обезболивание, высокая блокада со слабостью дыхательных мышц, постпункционная головная боль.

Dalens, Pediatric Regional Anesthesia (1983) определены следующие показания и противопоказания, методика проведения и возможные осложнения.

А. Показания. Спинальная анестезия в педиатрии впервые была проведена в начале века. В настоящее время показаниями к проведению спинальной анестезии являются операции на нижних отделах живота и операции на нижних конечностях у младенцев с высоким риском по развитию послеоперационных осложнений; ее проводят недоношенным детям с респираторным дистресс-синдромом, а также пациентам с различными аномалиями развития, повышающими риск проведения общей анестезии (ларинго- и трахеомалация,

врожденное недоразвитие хрящей гортани, тяжелая гипотрофия, макроглоссия, синдром Пьера Робена, синдром Дауна и врожденный порок сердца).

Ниже перечислены основные особенности спинальной анестезии:

1) этот метод обеспечивает адекватную анальгезию на необходимом уровне;

2) спинальная блокада позволяет избежать интубации трахеи в случаях, когда предполагается сложная интубация;

3) местный анестетик при проведении спинальной анестезии вводится в чрезвычайно малых количествах.

Calvert проводил спинальную блокаду у 26 новорожденных при хирургической коррекции миеломенингоцеле, однако этот метод тем не менее не получил широкого распространения. Для длительного послеоперационного обезболивания у детей более старшего возраста часто используют метод интратекального введения опиоидов. С этой целью при больших операциях (например, операциях на открытом сердце) может быть рекомендован морфин, однако интратекальное введение опиоидов является потенциально опасным мероприятием и требует тщательного послеоперационного мониторинга (опасность отсроченной депрессии дыхания).

Б. Противопоказания. Противопоказания к проведению спинальной блокады те же, что и для других центральных блокад. Они включают в себя:

1) тяжелые системные заболевания (нарушение свертывания крови, септицемия, менингит, неврологические нарушения, гиповолемия),

2) инфекцию или дистрофические изменения в месте пункции,

3) аллергию на местные анестетики,

4) внутрочерепную гипертензию или наличие у пациента катетера, дренирующего цереброспинальную жидкость.

В течение первых 24 часов после операции в обязательном порядке проводят тщательный мониторинг витальных функций, поскольку в этот период может возникнуть апноэ. Угнетение дыхания и апноэ обусловлены скорее тяжелым изначальным соматическим состоянием младенцев (особенно это касается случаев послеоперационной гипотермии), нежели самой спинальной анестезией, в связи с чем пациентов высокого риска лучше переводить в палату интенсивной терапии на 24 часа.

В. Уровень анестезии. Уровень анестезии оценить сложно, поскольку он может варьировать (в зависимости от физического состояния и возраста пациента). При введении 0,5 мг/кг 1% тетракаина верхняя граница анальгезии обычно

находится на уровне T_{10} и выше (но не выше сегмента T_4); по Blaise и Roy, при введении этого анестетика в дозе 0,2-0,5 мг/кг верхняя граница анальгезии находится на уровне от T_{12} до T_4 (в среднем на уровне T_7). Моторная блокада бывает полной, однако длительность ее обычно не превышает 60-90 минут (как и сенсорная блокада). Измеряя сенсорные биопотенциалы, Harnik обнаружил, что послеоперационные показатели этого характера нормализуются в течение первых 3 часов после выполнения спинальной блокады (это указывает на полное восстановление функций). Длительность спинальной анестезии у детей младшего возраста короче, чем у более старших детей и взрослых. Dohi и соавт. обнаружили, что после введения гипербарического тетракаина в субарахноидальное пространство моторная функция у детей восстанавливается на 80% быстрее, чем у взрослых. Добавление к раствору местного анестетика адреналина увеличивает продолжительность спинальной блокады на 35% (Rice и соавт.).

Регионарная анестезия в педиатрии: использование ультразвуковых методов визуализации. Успехи регионарной анестезии хорошо известны. «Обратная сторона» таких методов имеет значительную частоту неудач и возможность для развития серьезных осложнений. Почти все регионарные блокады были впервые описаны как первоначально «слепые» методы. Разработка портативных ультразвуковых аппаратов высокого разрешения (УЗ) сделала возможным применение ультразвукового исследования при регионарной анестезии. Улучшение понимания сонографической анатомии должно уменьшить как частоту неудач, так и возможность серьезных осложнений. Естественная осторожность диктует, что выбор блокад уже применяемых у взрослых, обычно используется в педиатрической практике, но с помощью УЗ, набор блокад для новорожденных и детей может быть расширен. Положительные эффекты регионарной анестезии включают в себя: уменьшение стрессовой реакции, адекватную послеоперационную анальгезию, предотвращение побочных эффектов опиоидов и более раннюю экстубацию.

Таким образом, при отсутствии противопоказаний, регионарные методы анестезии должны быть использованы практически при всех операциях. Однако, так как все эти блокады выполняются с помощью слепых методов, существует значительная частота неудач и возможно развитие серьезных осложнений. Несмотря на то, что все блокады, выполняемые во взрослой практике, можно выполнить у детей, многие виды блокад не используются или избегаются вовсе. Это главным образом связано с боязнью осложнений и недо-

статков в технике выполнения блокад, а также является следствием недостаточного опыта работы с этими методами обезболивания. Так, наиболее безопасные блокады верхних конечностей – мышечный доступ к плечевому сплетению уже использовался с различной частотой у детей, каудальный блок при операциях на нижних конечностях, так как они оказались легким для обучения, безопасными и надежными. В настоящее время методы идентификации нервов «слепые», либо по ориентирам и/или с помощью электрической стимуляции. Методы визуализации при регионарной анестезии в основном применялось в научных целях. Однако разработка портативных УЗ аппаратов высокого разрешения и улучшенное понимание ультразвуковой анатомии сделало этот вид визуализации подходящим для облегчения выполнения регионарной анестезии. Для всех описанных блокад используется стандартная подготовка; применяется внутривенный доступ и соответствующее оборудование. При обучении этим методам рекомендуется получение основного опыта работы с простыми блокадами, первоначальное выполнение и совершенствование у пациентов старшего возраста. После чего сложность метода может быть повышена и, в конечном счете, можно приступить к проведению блокад у пациентов младшего возраста. Так как проводится обучение методике УЗ идентификации, мышечные релаксанты следует избегать, чтобы позволить при необходимости применение периферического нервного стимулятора (PNS).

Сложность метода: простые блокады (подмышечная, каудальная, бедренная, нервов предплечья, подвздошно-паховая, футляра прямых мышц), блокады средней сложности (каудальный катетер, латеральный подключичный метод, подколенный, седалищный, надключичный), сложные методы (эпидуральный, блокада поясничного сплетения).

Ребенок без анестезии. У детей большинство регионарных методов выполняются под общей анестезией, однако, в некоторых случаях, незначительная седация или бодрствующий пациент могут быть предпочтительнее. Например, полный желудок, трудности обеспечения функции дыхательных путей, риск послеоперационного апноэ, злокачественная гипертермия и предпочтение пациента. Это нечастые сценарии и по существу они могут создавать стресс у анестезиолога, хирурга, персонала операционной, пациента и родителей. Таким образом, необходимо тщательно планировать обезболивание (включая план В, если блок не получится) и вовлекать все выше перечисленные стороны. Неудача при упрямстве всех сторон может закончиться бедствием. Перед операцией

может быть полезной седация, а в предложенном месте пункции может быть использован гель местного анестетика. В предоперационной врач может отвлечь пациента, что несет определенную пользу. Дети старшего возраста могут найти УЗ изображение само по себе интересным. Для определения ориентиров рекомендуется игла «поперечного сечения» из-за меньшей требуемой глубины введения иглы. Когда блок «работает» и пациент находится в операционной, следует принять некоторые меры для продолжения отвлечения внимания, например, игры, персональные стереонаушники и так далее.

Перед выполнением блокады у пациента анестезиологи должны быть знакомы с методами

сканирования; чтобы смочь создать трехмерное изображение при наличии двухмерного УЗ изображения. Во-вторых, используя УЗ фантом, они должны практиковать манипуляции иглой и датчиком одновременно, чтобы получить лучшее изображение иглы. Только затем следует выполнять блокады на больных. Практикант УЗ должен использовать УЗ изображения и начинать работать с простыми блокадами, например, бедренная блокада перед переходом к более сложным методам. Лучший путь получения этих навыков – это посещение курса регионарной анестезии с применением УЗ ориентиров. В конечном счете, УЗ аппарат настолько хорош, как им управляет анестезиолог.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алгоритм терапии новорожденных детей с пороками развития в ОРИТ в зависимости от причин и тяжести состояния / Н.И. Мельникова, Т.Л. Борисова, Т.Д. Венгерская [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 1. – С. 57-63.
2. Ахмадеева Э.Н. Инфузионная терапия и парентеральное питание в неонатологии: пос. для вр. / Э.Н. Ахмадеева, А.И. Фатыхова, Л.Д. Панова. – Уфа: «VorteX», 2005. – 40 с.
3. Баиров Г.А. Атлас операций у новорожденных / Г.А. Баиров, Ю.Л. Дорошевский, Т.К. Немилова. – Л.: Медицина, 1984. – 254 с.
4. Байбарина Е.Н. Современные подходы к парентеральному питанию новорожденных (Лекция для практикующих врачей) / Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов // Вестник интенсивной терапии. 2006. – № 2. – С. 52-55.
5. Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия. Теория и практика / Н.И. Гуменюк, С.И. Киркилевский. – М., «Книга плюс», 2004. – 34с.
6. Долецкий С.Я. Непроходимость пищеварительного тракта у новорожденных и грудных детей / С.Я. Долецкий, А.Г. Пугачев. – М.: Медицина, 1968. – 123с.
7. Дональд С. Праф Инфузионная терапия в периоперационном периоде: текущее состояние вопроса. Освежающий курс лекций / Дональд С. Праф, К. Свенсен. – Архангельск, 2003 – 14 с.
8. Ю.Б. Жидков, Л.В. Кологиллов. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых / М.: МЕД-пресс-информ, 2005. – 302 с.
9. Карцева Е.В. Грыжа пупочного канатика и гастрошизис у новорожденных / Карцева Е.В., Щитинин В.Е., Арапова А.В. // Акушерство и гинекология, 2001. № 1. – С.50-52
10. Красовская Т.В. Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных / Т.В. Красовская, Т.Н. Кобзева. – М.: Мокеев, 2001. – 68 с.
11. Михельсон В.А. Детская анестезиология и реаниматология: уч. для студентов мед. вузов / В.А. Михельсон, В.А. Гребенников. – [2-е изд., перераб. и доп.] – М.: Медицина, 2001. – 481 с.
12. Парк Г. Инфузионная терапия / Г. Парк, П. Роу. – М., «Бином», 2005. – 134 с.
13. Практическое руководство по детским болезням; под ред. В.Ф. Коколиной. – С.215-283.
14. Робертсон Н.Р.К. Практическое руководство по неонатологии. – М. –1998. – 400с.
15. Сепбаева А.Д. Предоперационная подготовка и анестезиологическая тактика у новорожденных детей с хирургической патологией / А.Д. Сепбаева // Вестник КазНМУ. – 2011, № 26. С.11-16
16. Скворцова В.А. Современные тенденции проблемы вскармливания недоношенных детей / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.Л. Лукьянова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 80-86.
17. Степаненко С.М., Михельсон В.А., Беляева И.Д., Жиркова Ю.В. Пути снижения летальности у новорожденных с пороками развития // Анестезиология и реаниматология. 2002. – № 1. – С.58-61.
18. Исакова, Ю.Ф. Хирургические болезни детского возраста: учеб.: В 2т. / Ю.В. Исакова. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006 – Т.2. – С. 229-244.
19. Цыбулькин Э.К. Угрожающие состояния в педиатрии / Цыбулькин Э.К. – СПб.: Питер, 2007. – 226 с.
20. Шабалов Н.П. Неонатология / Шабалов Н.П.. – М.: «МЕДпресс-информ», 2004. – 456с.
21. Шифман, Е.М. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве / Е.М. Шифман, А.Д. Тиканадзе, В.Я. Варганов; Карел, регион, обществ. фонд поддержки новых информ. технологий «ИнтелТек»; Петрозаводск: ИнтелТек, 2001. 304 с.
22. Allen M. C. The high-risk infant / M. C. Allen // J. Pediatr. Clin. North Amer. –1993. – Vol. 40, № 3. – P. 479-490.
23. Anesthesia in the Neonate Laura A. Stokowski, RN, MS Advances in Neonatal Care February 2009 Volume 9 Number 1 Pages 1-5
24. Brenner L. Caudal anaesthesia under sedation: a prospective analysis of 512 infants and children / L Brenner, SC Kettner, P Marhofer // Brit. J. Anesth. – 2010. – № 104. – P.751-755.
25. Briggs JP, Sawaya BE, Schnermann J. Disorders of salt balance. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. Fluid and Electrolytes, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co;1990:70-138
26. Brown T.C.K., Fisk G.C. Anaesthesia for children. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications. ...
27. Dalens B. Regional Anesthesia in Infants, Children and Adolescents. 2nd ed. ... Scand. 1983. V. 27 p. 59-69.
28. Burd RS, Mellender SJ, Tobias JD. Neonatal and childhood perioperative considerations. Surg Clin North Am. 2006;86:227-247.
29. Dick E.A. Spinal ultrasound in infants / E.A. Dick, K. Patel, C. Owens // M. Br. J. Radiol. – 2002. – № 75. – P.384-392.
30. Gerber AC Awake spinal or caudal anaesthesia in preterms for herniotomies: what is the evidence based benefit compared with general anaesthesia? / AC Gerber, M. Weiss // Curr. Opin. Anaesth. – 2003. – № 16. – P.315-320.
31. Kirchmair L. Lumbar plexus in children. A sonographic study and its relevance to pediatric regional anesthesia / L. Kirchmair, B. Enna, G. Mitterschiffthaler // Anesthesiology. – 2004. – № 101. – P. 445-450.

32. Lang W. Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate / W Lang, R Zander // J. Appl. Physiol. – 2005. –№ 98. – P.62-71.
33. Ragaller M.J.R. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure / M.J.R.Ragaller, H. Theilen, T.J. Koch // Amer. Soc. Nephrol. –2001. –№ 12. – P.33-39.
34. Wilkes M.M. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a mesa-analysis of postoperative bleeding / M.M. Wilkes, R.J. Navickis, W.J. Sibbald // Ann. Thorac. Surg. – 2001. –№ 72. – P.527-533.

**ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ТА ПЕРИОПЕРАЦІЙНИЙ
ПЕРІОД У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ
ГЛАВА I**

С. С. Кіреєв, В. І. Ларченко

**Запорізький державний медичний університет
Кафедра дитячої хірургії та анестезіології
(м. Запоріжжя, Україна)**

Резюме. В огляді літератури представлені данні про частоту зустрічаємості вроджених вад розвитку, важливість, методи та засоби передопераційної підготовки, а також наступну інтенсивну терапію після хірургічної корекції вад розвитку у новонароджених. Ця проблема є актуальною за причиною великого значення для подальшого життя новонародженої дитини.

Ключові слова: вроджені вади розвитку, новонароджені, передопераційна підготовка, пери операційний період.

**INTENSIVE THERAPY AND PERIOPERATIVE
PERIOD IN NEONATES WITH CONGENITAL
MALFORMATIONS**

S. S. Kireev, V.I. Larchenko

**Zaporozhye State Medical University
Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology
(Zaporozhye, Ukraine)**

Summary. In the review of literature information is presented about frequency of met of innate congenital defect, importance, methods and facilities of predoperacionnoy preparation, and also subsequent intensive therapy after the surgical correction of congenital defect at new-born. This problem is actual by reason of high meaningfulness for further life of new-born child.

Key words: congenital defect, newborn, before operation preparation, perioperative period.

Рецензент: Завідувач кафедри педіатрії № 1
з пропедевтикою, неонатологією та
дитячими інфекційними хворобами
ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія»
д.м.н. Похилько В. І.

УДК: 161.24-008.4-053.32-08:577.17.049

О. С. ЯблоньВинницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова
(г. Винница, Украина)**ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Ключевые слова: глубоко недоношенные новорожденные, респираторный дистресс-синдром, препараты сурфактанта.

Резюме. Прогресс показателей выживания глубоко недоношенных детей в последние 50 лет тесно связан с усовершенствованием технологий оказания медицинской помощи при респираторном дистресс-синдроме. Использование экзогенных сурфактантов является незаменимой составляющей профилактики и комплексного лечения. Обзор научных исследований, которые сравнивали эффективность различных препаратов сурфактанта, показал отсутствие существенных различий в отдаленных результатах лечения. Природные препараты сурфактанта эффективно улучшают состояние детей, родившихся до 28 недели гестации и/или с очень низкой массой тела при рождении при условии их раннего применения и адекватного проведения всех компонентов интенсивной терапии и выхаживания.

На стыке XX и XXI столетий человечество определяло выдающиеся открытия прошлого века, оказавшие наибольшее влияние на различные сферы деятельности нашей цивилизации. Одним из таких событий в медицине было начало использования сурфактантов для профилактики и лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных новорожденных.

РДС в течение многих десятилетий являлся главной причиной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных, особенно родившихся до 32 недели гестации и/или имеющих массу тела при рождении менее 1500 г. Вторая половина XX века продемонстрировала прогресс в улучшении показателей выживания таких детей в странах с высоким экономическим ресурсом. До 1950 года статистика о выживании глубоко недоношенных новорожденных отсутствует. В шестидесятые годы использование ингаляций кислорода у детей с дыхательными расстройствами позволило сохранить жизнь 25% таких новорожденных. В 1970 году начато применение спонтанного дыхания с постоянно повышенным давлением в дыхательных путях (прообраз СРАР-терапии), что повысило выживание глубоко недоношенных детей до 70% [10]. Достижения в технологиях респираторной поддержки новорожденных постоянно совершенствуются, в конце прошлого века в неонатальную интенсивную терапию пришли высокочастотная вентиляция и экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Их применение вселило надежду в отношении окончательного решения проблемы детей с РДС.

Вместе с тем, как свидетельствует статистика медицинских учреждений сети Национального института здоровья и развития человека (НИСННД, США), показатели выживания младенцев с массой тела 500-1500 г составили 84% в 1995-1996 гг. и 85% – в 1997-2002 гг. [17], то есть практически не изменились. Выживание без тяжелых хронических заболеваний, таких как бронхолегочная дисплазия (БЛД), некротический энтероколит (НЕК), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), за этот период также практически не изменилось, оставаясь, в среднем, на уровне 70%, несмотря на увеличение расходов на лечение и использование новой аппаратуры [9].

Существенную роль в оказании медицинской помощи глубоко недоношенным и/или с очень низким весом новорожденным с дыхательными расстройствами сыграло применение препаратов сурфактанта. Термин *сурфактант* происходит от английских слов *surface* – поверхность и *active* – активный, т.е. поверхностно-активный. Легочный сурфактант представляет собой уникальный природный комплекс фосфолипидов и специфических сурфактант-ассоциированных белков. Он выстилает поверхность альвеолы, обращенной к воздуху. Основным, но не единственным, свойством легочного сурфактанта является способность снижать поверхностное натяжение, что обеспечивает ды-

хательной мускулатуре возможность выполнения цикла вдох-выдох. Кроме того, сурфактант участвует в антибактериальной защите альвеол, повышает активность альвеолярных макрофагов, улучшает функцию мукоцилиарной системы, ингибирует ряд медиаторов воспаления. Эти свойства сурфактанта обеспечивает функция белковой составляющей, в которую входят протеины SP-A, B, C, D [6.8].

Исследования американских ученых М.Е. Avery и J. Mead, опубликованные в 1959 году, показали, что главной причиной возникновения респираторного дистресс-синдрома является дефицит легочного сурфактанта [4]. Установлена четкая зависимость частоты РДС от гестационного возраста. Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом до 28 недель он встречается у 60% новорожденных, с гестационным возрастом 32-36 недель – у 15-20%, а после 37 недель – у 5%. Учитывая склонность к развитию РДС недоношенных новорожденных, его связывали с морфологической и функциональной незрелостью легких, в частности альвеолоцитов II порядка, не способных синтезировать сурфактант, а также с инактивацией поверхностно-активных веществ в некоторых случаях (гипоксия, гипотермия и др.) [11]. Симптомы РДС возникают вскоре (в первые 6 часов) после рождения у детей, родившихся преждевременно. Это межреберные ретракции (втяжения), шумный выдох (гранты), тахипноэ, повышенная потребность в кислороде. Рентгенологически определяются характерные для этой патологии ретикуло-гландулярная сетка и воздушные бронхограммы. Поверхностно-активная дисфункция может возникнуть и у детей с синдромом аспирации мекония – наиболее частой причины заболевания легких у доношенных новорожденных.

В начале 1990 г. было осуществлено применение в клинической практике первого экзогенного натурального сурфактанта – берактанта, полученного из легких быка [18]. И сегодня это самый назначаемый препарат сурфактанта у новорожденных детей в США [19], имеющий широкую доказательную базу, длительный положительный опыт применения. До настоящего времени берактант является референтным стандартом для сравнения эффективности и безопасности других препаратов сурфактанта.

В последующие два десятилетия Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) одобрило ряд препаратов, являющихся экзогенными поверхностно-активными сурфактантами естественного происхождения – кальфактант (calfactant), полученный из легких быков, и порактант (poractant), полученный из легких свиней [5]. Синтезированы

входят фосфолипиды, но не включен протеиновый компонент [12].

Все существующие препараты сурфактанта можно условно разделить на несколько групп:

- природные – Alveofact, (Германия), Infasurf, (США), Сурфактант-BL, (Россия), Неосурф, (Украина);
- модифицированные природные – Surfacten, (Япония), Survanta, (США), Curosurf, (Италия);
- синтетические (не содержат белков) – Exosurf и ALEC (Великобритания);
- препараты сурфактанта, состоящие из синтетических фосфолипидов и синтетического полипептида – Surfaxin, (США), и синтетических фосфолипидов и генно-инженерного сурфактант-ассоциированного белка – Venticute, (Германия).

Несмотря на большое количество зарегистрированных в настоящее время препаратов, поиск и усовершенствование технологий производства легочных сурфактантов продолжается. В состав синтетического сурфактанта (surfaxin/lucinaquant) включен пептид-содержащий компонент – Sp-B [3], ведутся разработки поверхностно-активных веществ, содержащих другие сурфактантные протеины.

Вместе с тем, практического врача всегда интересует вопрос, какой из присутствующих на рынке препаратов лучше. Обзор результатов сравнительных исследований легочных сурфактантов, опубликованный в 2006 году [8], показал существенное влияние всех сравниваемых препаратов на выживание в раннем неонатальном периоде и отдаленные последствия.

Как свидетельствуют результаты приведенного обзора исследований, в которых суммарно участвовало 2723 недоношенных ребенка, из которых большинство (1920 детей) имели массу тела менее 1250 г, применение препаратов сурфактанта во всех случаях эффективно улучшало состояние детей в первые 3 суток, о чем свидетельствовали снижение зависимости от кислорода и параметров искусственной вентиляции легких, в частности среднего давления на вдохе. Вместе с тем, практически все исследователи отмечают отсутствие различий влияния используемой сурфактантной терапии на отдаленные показатели смертности, длительности пребывания в стационаре, заболеваемости БЛД, НЕК, ретинопатией, ВЖК, синдромами утечки воздуха.

Доказано, что эффективность сурфактантной терапии существенно зависит от состояния больного, предшествующего введению препарата, в частности отсутствия переохлаждения, обезвоживания, адекватно выполненной первичной реанимационной помощи после рождения, причем здесь важно как своевременное оказание неотложных мероприятий, так и отсутствие излиш-

него манипулирования и представления о том, что все глубоко недоношенные дети нуждаются в интенсивном оживлении после родов [2].

Необходим также правильный методологический подход, определяющий показания к профилактическому и терапевтическому введению препаратов сурфактанта. В этом отношении отечественные рекомендации соответствуют западным протоколам и имеют высокий уровень доказательности [1, 7].

Так, профилактическое введение сурфактанта (в течение 15 мин после рождения) показано:

- всем новорожденным со сроком гестации < 28 недель;
- детям с гестационным возрастом 28-30 недель, если они нуждаются в интубации трахеи после рождения или мать ребенка не получила курс стероидной профилактики.

На эффективность сурфактантной терапии влияет антенатальное назначение стероидов. Оно снижает риск летального исхода новорожденных на 45%, риск развития РДС – на 34%. Причем стероиды эффективны в случае назначения первой дозы за 1-7 суток до родов.

Доказано, что профилактическое введение сурфактанта детям с риском развития РДС (родившиеся в сроке гестации < 30-32 недель) в сравнении с избирательным введением сурфактанта детям с развившимся РДС, снижает риск развития пневмоторакса, интерстициальной эмфиземы и летального исхода [13].

Сравнительные исследования раннего введения сурфактанта с последующей экстубацией детей и переводом на назальный СРАР по сравнению с поздним избирательным введением сурфактанта и продолжительной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) показали снижение потребности в проведении ИВЛ на 33%, частоту развития БЛД на 49%, частоту синдрома утечки воздуха на 48% [16].

Предметом научных исследований было также сравнение многократного введения сурфактанта для профилактики и лечения РДС по сравнению с однократным введением. Доказано, что многократное введение сурфактанта детям с РДС улучшает клинические исходы и является более эффективным [15].

Терапевтическое введение сурфактанта с целью лечения РДС показано новорожденным с клиническими и/или рентгенологическими признаками РДС, которым сурфактант не вводили профилактически. 2-ю, а иногда и 3-ю дозу сурфактанта назначают, если ребенок нуждается в $FiO_2 > 40\%$ или ИВЛ, а также если после введения 1-й дозы необходимо СРАР с $PEEP \geq 6$ см вод. ст. и $FiO_2 \geq 50\%$, если состояние ребенка на СРАР ухудшается и необходимо проведение ИВЛ [1, 7].

Различают раннее (до 2 часов) и позднее (после 2 часов жизни) лечебное введение сурфактанта.

Сравнительные исследования продемонстрировали эффективность раннего введения сурфактанта детям с РДС, требующим проведения ИВЛ, которое по сравнению с отсроченным введением сурфактанта снижает риск острого повреждения легких, в частности, пневмоторакса на 30%, интерстициальной эмфиземы легких на 37%, летального исхода на 13%, хронического заболевания легких на 30% [14].

Технологии введения сурфактанта основываются на результатах экспериментальных исследований, которые показали, что распределение сурфактанта в большей степени зависит от объема вводимого препарата, чем от его концентрации [20]. Чем больше вводимый объем препарата, тем лучше его распределение и выше вероятность заполнения мелких бронхов, что влияет на газообмен в легких. При введении одной дозы объемом 1 мл 80-90% сурфактанта остается в дыхательных путях, не достигая альвеол. При распределении общей дозы сурфактанта на 4 введения первая введенная доза останется в дыхательных путях, а остальные 3 достигнут альвеол.

Немаловажное значение в проблеме использования сурфактантов в лечении РДС имеет и экономический аспект, поскольку технологии выделения и очистки естественных сурфактантов, как и синтез искусственных поверхностно-активных веществ весьма затратны. В связи с этим представляет интерес исследование сравнения стоимости госпитализации детей, родившихся с массой тела 500-999 г в периоды до и во время использования сурфактантов. Опубликованные результаты свидетельствуют, что затраты после начала использования сурфактантов уменьшились на 39% [21]. Снижение стоимости лечения связывают со снижением заболеваемости и сокращением длительности госпитализации детей.

Таким образом, существующие данные свидетельствуют о том, что использование экзогенных сурфактантов является незаменимой составляющей профилактики и комплексного лечения преждевременно рожденных детей с респираторным дистресс-синдромом. Наибольшую пользу от применения поверхностно-активных веществ получают глубоко недоношенные дети. Природные препараты сурфактанта эффективно улучшают состояние детей, родившихся до 28 недели гестации и/или с очень низкой массой тела при рождении при условии раннего назначения и адекватного проведения всех компонентов интенсивной терапии и выхаживания.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности сурфактантов при лечении вторичного дефицита, например, для лечения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Неизвестно влияние сурфактантов на отдаленные послед-

ствія, асоційовані з глибокою недоношеністю, наприклад, на профілактику задержки психомоторного розвитку. Перспективні раз-

роботки сурфактантів з включенням протеїнов SP-A і SP-D, а також дослідження їх профілактичного дії при легочній інфекції.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами // Наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008 р. – Київ, 2008.
2. Добрянський Д. О. Початкова допомога глибоко недоношеним дітям після народження – сучасні пріоритети / Д. О. Добрянський // Неонатологія, хірургія і перинатальна медицина. – 2011. – № 1. – С.108-112.
3. A multicenter randomized masked comparison trial of lucinactant, colfoceryl palmitate and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome in very preterm infants / F.R. Moya., J. Gadzinowski, E. Bancalari [et al.] // Pediatrics. – 2005. – V. 115. – P.1018-1029.
4. Avery M., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease / AMA J Dis Child. – 1959. – V.97 (5 pt 1). – P.517-523.
5. Complications among Premature Neonates Treated with Beractant and Poractant Alfa / M.M. Gharehbaghi, S.H.P. Sakha, M.Ghojzadeh1, F. Firoozi // Indian Journal of Pediatrics / – 2010. – V.77. – P.751-754.
6. Engle W.A. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome / Committee on fetus and newborns. American academy of pediatrics // Pediatrics – 2008. – V.121. – P.419-432.
7. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.] // Neonatology. – 2010. – V.97. – P.402-417.
8. Ghodrat M. Lung surfactants / M. Ghodrat // Am J Health-Syst Pharm. – 2006. – V.63. – P.1504-1521.
9. Mortality and morbidity of neonates born at ≤ 26 weeks of gestation (1998-2003): a population based study / E. Landmann, B. Misselwitz, J.O. Steiss, L. Gortner // J. Perinat. Med. – 2008. – V.36 (2). – P.168-174.
10. Neonatal Mortality From Respiratory Distress Syndrome: Lessons for Low-Resource / B.D. Kamath, E.R. MacGuire, E.M. McClure, R.L. Goldenberg [et al.] // Pediatrics. – 2011. – V.127. – P.1139-1146.
11. Obladene. History of surfactant up to 1980 / Biol Neonate. – 2005. – V. 87 (4). – P.308-316.
12. Soll R.F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome / R.F Soll., F. Blanco // Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD000144.
13. Soll R., Morley C.J. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD000510.
14. Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD001456
15. Soll R., Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD000141.
16. Stevens T.P., Blennow M., Myers E.H., Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003063
17. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A.A. Fanaroff, B.J. Stoll, L.L. Wright [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – V.196 (2). – P.147e1-147e8.
18. Fujiwara T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease / Lancet. – 1980. – 12 Jan. – P.55-59.
19. Pramanik A. K. Respiratory Distress Syndrome Treatment & Management // <http://emedicine.medscape.com/article/976034-treatment#aw2aab6b6b3>
20. Косов М.Н., Евсюкова И.И. Эффективность применения экзогенного сурфактанта у новорожденных детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 20-24.
21. Pejaver R.K. al Hifzi I., Aldussari S. Surfactant replacement therapy -economic impact / Indian journal of pediatrics. – 2001. – V.68 (6). – P.501-505.

ЗАСТОСУВАННЯ СУРФАКТАНТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

О. С. Яблонь

Вінницький національний медичний університет
імені Н.І. Пирогова
(г. Вінниця, Україна)

Резюме. Прогрес показників виживання глибоконедоношених новонароджених впродовж останніх 50 років тісно пов'язаний з удосконаленням технологій надання медичної допомоги при респіраторному дистрес-синдромі. Застосування препаратів екзогенного сурфактанту є незамінною складовою профілактики та комплексного лікування. Огляд наукових досліджень, які порівнювали ефективність різних препаратів сурфактанту, показав відсутність суттєвих відмінностей у віддалених результатах лікування. Природні сурфактанти ефективно поліпшують стан дітей, що народилися до 28 тижня вагітності та/або з дуже малою масою тіла за умови їх раннього призначення та адекватного виконання всіх компонентів інтенсивної терапії та виходжування.

Ключові слова: глибоконедоношені новонароджені, респіраторний дистрес-синдром, препарати сурфактанту.

USE OF SURFACTANTS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS

O. S. Yablou

Vinnitsa National Medical University
named by M.I. Pirogov
(Vinnitsa, Ukraine)

Summary. The progress in the survival of very preterm children is closely connected with the improvement of technology of medical care for respiratory distress syndrome in the last 50 years. The use of exogenous surfactant is an indispensable component of prevention and comprehensive treatment. Review of studies that compared the efficacy of different preparations of surfactant, showed no significant differences in long-term outcomes. Natural surfactants improve the condition of children born before 28 weeks gestation and / or with very low birth weight effectively in case of early use of surfactants and adequate use of all components of intensive care and nursing are.

Key words: very preterm infants, respiratory distress syndrome, surfactant preparations

Рецензент: Професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб
Буковинського державного медичного університету
д.м.н., професор Годованець Ю.Д.

УДК: 618.39-036.1

**І. Б. Венцківська, В. В. Біла,
С. Ст. Леуш, О. С. Загородня**Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця,
Перинатальний центр м. Києва
(м. Київ, Україна)**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ЗНАДТО ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****Ключові слова:** *занадто передчасні пологи.***Резюме.** *В статті представлено літературні дані щодо особливостей патогенезу, прогнозування та профілактики занадто передчасних пологів. Розглянуто можливості оптимізації даних пологів.*

З введенням в 1.01.2007 року нових критеріїв живонародженості значної актуальності набули питання ведення пологів в терміні 22-27 тижнів та догляду за дітьми, народженими з екстремально малою масою тіла. За даними В. М. Сидельникової, частота занадто передчасних пологів (ПП) коливається в межах 4-5 % від загальної кількості завчасного розродження [1]. Проте, незважаючи на відносно невелику частоту, значення проблеми набуває дедалі більшої актуальності, у першу чергу за рахунок збільшення кількості дітей, що вижили та пережили ранній неонатальний період. Якщо за даними В. М. Сидельникової 2006 року до 7 діб помирали 78,8% живонароджених масою 999 г і менше, то в умовах спеціалізованого з проблем передчасних пологів (ПП) перинатального центру м. Києва рівень ранньої неонатальної смертності в цій ваговій категорії у 2011 році не перевищив 40,0%. Проте стан здоров'я дітей, що мали при народженні гестаційний термін менше 28 тижнів, по досягненню ними підліткового віку привертає увагу за рахунок неврологічних розладів, труднощів з навчанням в школі та певних проблем з поведінкою [9].

Аналіз розподілу дитячої смертності до 1 року залежно від гестаційного віку в Великобританії показав, що якщо лише 5,3% екстремально недоношених новонароджених із терміном вагітності 22 тижні доживають до цього вікового періоду, при терміні вагітності 26 тижнів ця кількість досягає 73,0% [11], тобто кожний тиждень пролонгації вагітності збільшує шанси виживання новонародженого.

G. R. Swamy et al. (2011), вивчаючи стан здоров'я дітей, народжених до 28 гестаційних тижнів встановили, що серед тих дітей, що дожили до 3-річного віку, переважають хлопчики

(65,0%), у той час як для більших термінів ПП притаманна протилежна закономірність. Представлені спостереження вимагають звернути увагу на роль генетичних чинників у походженні передчасної пологової діяльності в екстремально ранні терміни.

М. К. Campbell et al. (2005), аналізуючи когортне дослідження, присвячене прогностичним чинникам ПП в термінах 22-36 тижнів з'ясували, що крім найбільш значимого фактору – передчасного розриву плодових оболонок, у термінах 28-36 тижнів такими маркерами є зниження концентрації материнського адренкортикотропного та кортикотропін релізінг-гормонів. У термінах 22-27 тижні найбільш вагомим прогностичними чинником автори вважають лейкоцитоз периферійної крові, пояснюючи це значенням інфекції в реалізації передчасної пологової діяльності.

ПП мають багато загальновідомих чинників ризику, до яких належать: соціальні фактори, фактори соматичного та акушерського анамнезу, інфекційний процес, аутоімунні розлади, істміко-цервікальна недостатність. Розроблено численні прогностичні маркери ПП, визначенням яких можна виділити вагітних високого ризику ще до появи клінічних проявів передчасної пологової діяльності. До таких маркерів належать амбулаторне вивчення та реєстрація скоротливої діяльності матки, визначення концентрації естріолу в плазмі, сечі, слині, вміст муцину-16 тощо. Проте значення занадто ПП для рівня ранньої неонатальної смертності та стану здоров'я новонароджених вимагають вивчення їх патогенезу та діагностичних маркерів.

F. Vasheghani et al. (2007) виявили підвищену концентрацію ферритину в цервікальному слизі у вагітних, у яких в подальшому відбулись

ПП. Враховуючи найбільш виражену залежність між вмістом ферриту в цервікальному слизі та розвитком спонтанних ПП в термінах 22-24 тижні, автори пропонують застосування цього результату в якості додаткового предиктору ЗПП.

R. Mehta, проаналізувавши залежність стану новонароджених від патологічних змін у плаценті, дійшов висновку, що в термінах 22-27 тижнів у плацентах домінують ознаки хоріоамніоніту, а після 28 тижнів – ознаки порушеного плацентарного кровообігу (тромби, фібринові відкладення).

На розвиток передчасної пологової діяльності в термінах 22-27 тижнів впливають також і соціальні чинники, як то підвищена втомлюваність та хронічний психо-емоційний стрес. J. Stinson (2011), проаналізувавши особливості перебігу вагітності у вагітних жінок-офіцерів Американської армії, прослідкувала пряму залежність між підвищеними фізичними навантаженням та занадто ПП. G. Swamy (2008) також наголошує на ролі несприятливого соціального статусу в походженні передчасної пологової діяльності в термінах до 28 тижнів гестації.

Методика визначення групи жінок високого ризику щодо розвитку ПП, яка широко засновується, основана на визначенні концентрації естріолу в слині, не дозволяє прогнозувати занадто ПП. Зростання рівня естріолу є притаманним вагітним за 2-3 тижні до пологів, що дозволяє завчасно розпочати токолітичну терапію та збільшити ефективність лікування. Проте роботи [3] показали низьку ефективність цього методу при термінах вагітності 22-27 тижнів. Можливо, це можна пояснити особливостями обміну стероїдних гормонів в системі плід – плацента, при якій стероїди, утворювані в наднирниках плода, ароматизуються в тканині плаценти до естріолу – малоактивного представника естрогенів. Для фізіологічного перебігу вагітності різке зростання концентрації естріолу в сечі та в плазмі спостерігається з терміну 30 тижні, тому лише з цього терміну визначення чиннику має діагностичне значення стосовно загрози передчасних пологів та плацентарної недостатності.

Таким чином, відомі прогностичні маркери ПП не можуть повною мірою бути використаними у випадку занадто ПП, у той час як переривання вагітності до 28 тижнів має ряд специфічних патогенетичних ознак. Особливим повинен бути і підхід до профілактики занадто ПП.

У першу чергу це стосується профілактики синдрому дихальних розладів, яку проводять шляхом призначення курсу внутрішньом'язевого введення дексаметазону. Якщо з терміну 24 тижні такий курс статистично вірогідно дозволяє

зменшити тяжкість дихальних розладів новонародженого, то до 24 тижнів такі дані в літературі відсутні. Згідно внутрішнього протоколу перинатального центру м.Києва, питання профілактики синдрому дихальних розладів при передчасному розриві плодових оболонок у термінах 22-24 тижні вирішують індивідуально, з огляду на репродуктивний анамнез вагітної, за її поінформованої згоди.

Застосування β -міметиків, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів циклооксиганези з метою попередження ПП в терміні 22-27 тижнів не відрізняється за ефективністю від інших термінів вагітності. На особливу увагу заслуговує роль сульфату магнію.

Клінічними протоколом МОЗ України не рекомендовано призначення магнію сульфату для лікування загрози ПП, оскільки за даними кохрейнівської бібліотеки застосування цього препарату негативно впливає на показник малюкової смертності [3]. Роботи останнього часу повідомляють про нейропротективну дію магнію сульфату при використанні його для пролонгування вагітності у випадку занадто ПП. Так, D. J. Rouse (2008) відзначає, що призначення вагітним із занадто ПП магнію сульфату не вплинуло на рівень неонатальної смертності, проте істотно зменшило частоту дитячого церебрального параліча у тих екстремально недоношених новонароджених, що вижили.

Протягом останнього часу дедалі більше уваги в світових дослідженнях приділено ролі дефіциту прогестерону в якості патогенетичного механізму передчасної пологової діяльності. Rode et al. (2009), проводячи мета-аналіз 6 рандомізованих досліджень, дійшов висновку, що призначення екзогенного прогестерону більш ефективно дозволяє попередити ПП саме в термінах 22-27 тижнів. Аналогічну закономірність при застосуванні вагінальних форм прогестерону для попередження занадто ПП виявив De Franco (2007), яку він пояснює критичним терміном невідповідності між можливостями плаценти в синтезі прогестерону та зростанням рецепторних потреб у цьому гормоні.

Подальшого вивчення потребує питання відсутності ефекту від застосування екзогенного прогестерону при профілактиці ПП у жінок із багатоплідною вагітністю [5].

Таким чином, питання прогнозування, діагностики на ранніх стадіях та оптимізації ведення занадто ПП залишається вкрай актуальними і розв'язання його є значним резервом щодо зниження показників перинатальної та малюкової захворюваності й смертності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – ГЭОТАР-медиа, 2006. – 448 с.
2. A cohort study found that white blood cell count and endocrine markers predicted preterm birth in symptomatic women / MK Campbell, JR Challis, O DaSilva [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2005 – № 58 (3) – p.304-10.
3. Moser K. Survival rates in very preterm babies in England and Wales / K. Moser, A. Macfarlane, N. Dattani // Lancet. – 2008. – Vol.371. – p.897-898.
4. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial / SN Caritis, DJ Rouse, AM Peaceman [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2009. – № 113 (2). – P.285-92.
5. Rouse DJ. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy / DJ Rouse, DG Hirtz, E. Thom // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.28, № 359 (9). – p.895-905.
6. Saigal S. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood / S Saigal, LW Doyle // Lancet – 2008. – № 371 (9608)- p.261-9.
7. Stinson J. Association of fatigue and preterm birth in active duty military women / Stinson J. // Virginia Henderson International Nursing Library. – <http://hdl.handle.net/10755/179655>
8. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies / L Rode, J Langhoff-Roos, C Andersson [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2009. – № 88 (11). – p.1180-9.
9. Swamy G. K. Association of Preterm Birth With Long-term Survival, Reproduction, and Next-Generation Preterm Birth / G. K. Swamy, T. Ostbye, R. Skjærven // JAMA. – 2008. – Vol.299 (12) – p.1429-1436.
10. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / EA DeFranco, JM O'Brien, CD Adair [et al.] // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2007. – № 30 (5). – p.697-705.
11. Vasheghani E. Relationship Between Cervicovaginal Ferritin Levels in 22-26 Weeks of Pregnant Women with Spontaneous Preterm Delivery / E. Vasheghani, F. Asghari, F. Naghshvar // Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. – 2007. – № 1. – p.120-124.

ОСОБЕННОСТИ КРАЙНЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*И. Б. Венцковская, В. В. Беляя,
С. Ст. Леуш, А. С. Загородняя*

**Национальный медицинский университет
им. О. О. Богомольца,
Перинатальный центр г. Киева
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В статье представлены литературные данные об особенностях патогенеза, прогнозирования и профилактики крайне преждевременных родов. Рассмотрены возможности оптимизации таких родов.

Ключевые слова: крайне преждевременные роды.

SPECIAL FEATURES OF EARLY PRETERM LABOR (LITTERATURE REVIEW)

I. B. Venciv'ska, V. V. Bila, S. St. Leush, O. S. Zagorodnya

**National Medical University of NMU
name by O. O. Bogomolets
(Kyiv, Ukraine),
Kiyv perinatal center
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. The world data about pathogenesis, prognostic factors and treatment of early preterm labor are considered in the article. The possible ways of delivery optimisation are discussed.

Key words: early preterm labor.

Рецензент: *Завідувач кафедри акушерства і гінекології
ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
д. м. н., професор Сімрок В. В.*

ДИСКУСІЙНИЙ КЛУБ

УДК 618.398: 618.4-089.163

*А.Г. Хомасуридзе*НИИ Репродукции Человека
им. И. Ф. Жордания
(г. Тбилиси, Грузия)ИНДУКЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АНТИГЕСТАГЕНАМИ ПРИ ПЕРЕНАШИВАНИИ
БЕРЕМЕННОСТИ*Ключевые слова:* Антигестагены, переносимая беременность, пенкрофтон, индукция родовой деятельности, сократительная деятельность матки.*Резюме.* Антипрогестероны или антигестагены быстро находят достойное место в современной репродуктологии. Изначально предложенный для прерывания беременности в I триместре, мифепристон в настоящее время применяется с той же целью во II и III триместрах для обезболивания родов, в целях контрацепции и т. д. В данных наблюдениях Российский мифепристон – пенкрофтон применялся у 142 пациенток с перенашиванием беременности до 41-42 недель. У большинства рожениц (более 59%) развилась регулярная родовая деятельность после приёма 200-400 мг пенкрофтона в течении 1-8 часов, при этом практически не отмечена травматизация родовых путей, что достигается с помощью эффективного созревания шейки матки под воздействием пенкрофтона.**ВВЕДЕНИЕ**

Снижение материнской и детской заболеваемости и смертности в значительной мере определяется своевременным и правильным выбором метода родоразрешения и правильного ведения родов.

Перенашивание беременности представляет собой существенную угрозу для состояния плода, характеризуется высокой частотой осложнений для матери и новорождённого. Перинатальная смертность при истинном перенашивании и запоздалых родах в 3-4 раза превышает показатели таковой при своевременных родах. Частота осложнений родов и периода новорожденности у детей прямо пропорциональна сроку перенашивания беременности. Для снижения уровня показателей перинатальной смертности и осложнений перенашивания беременности является важным вопрос выбора метода родоразрешения.

Переносимая беременность – тяжелое осложнение и для плода, и для матери. Целью индукции родов, по нашему мнению, является достижение родоразрешения через естественные родовые пути с помощью стимуляции маточных сокращений. Попытки родовозбуждения при непод-

готовленной или незрелой шейке матки (плотная, длинная, с закрытым зевом) оказываются, как правило, безуспешными [Хечинашвили Г.Г., 1974] и нередко осложняются аномалиями родовой деятельности или принимают затяжной характер.

Известно, что в течение беременности влияние прогестерона регулирует и контролирует состояние миометрия, блокируя возникновение генерализованных сокращений матки. В конце беременности, по мере подготовки к родам, происходит изменение соотношения половых стероидов в плазме крови и чувствительности миометрия к ним, в связи с чем угнетающее действие прогестерона на возбудимость миометрия снижается и происходит генерализация разрозненных сокращений, т. е. развитие родовой деятельности [1,2]. Одним из перспективных путей фармакологического родовозбуждения является использование антагонистов прогестерона [3, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности действия новых антигестагенов на созревание шейки матки

и на сократительную активность миометрия при переносном сроке гестации. Нами был применён «пенкрофтон» для индукции родовой деятельности при перенашивании беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 142 женщины с переносной беременностью (срок гестации более 41-42 нед.), которым было предпринято родовозбуждение по следующей схеме: 200 мг пенкрофтона однократно и при отсутствии эффекта, через 24 часа повторно еще 1 табл. препарата. Через 48-72 ч. после первого приема, если не развилась регулярная родовая деятельность, осуществлялся повторный осмотр с целью оценки состояния родовых путей и решения способа стимуляции сократительной активности матки. Родовозбуждение производили путем внутривенного введения энзапроста (2,5 мг) со скоростью 6-8 капель в минуту. Группу сравнения составили 40 женщин с переносной беременностью, которым родовозбуждение проводилось путём внутривенного капельного введения окситоцина 5 ЕД на 400 мл. 5% раствора глюкозы. В основной группе у 78 женщин была первая, у 64 – повторная беременность. Контрольную группу составили 29 первобеременных и 11-повторнобеременных. Все наблюдаемые женщины были возрасте от 20 до 42 лет и не имели противопоказаний к родоразрешению через естественные родовые пути.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Родовозбуждающий эффект в первые сутки после приема первой таблетки пенкрофтона (200 мг) из 142 пациенток был отмечен у 36, а после второго приема (200 мг, пенкрофтона через 24 ч) – у 48 беременных. В основной группе у 59,0% беременных развилась спонтанная родовая деятельность после проведенной подготовки. Для 41,0% (63 случая) проводилось родовозбуждение путем внутривенного капельного введения энзапроста с положительным результатом (рис. 1).

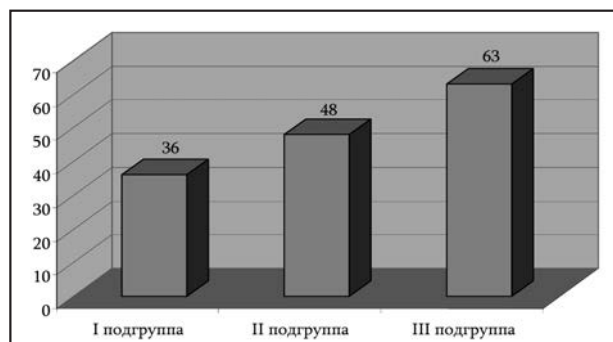


Рис. 1. Распределение пациенток по дозе и комбинации использованного препарата.

В основной группе течение родов у первородящих составило 12 ч. 55 мин \pm 0,56 ч. ($p < 0,01$), у повторнородящих – соответственно 9 ч. 20 мин \pm 0,66 ч. ($p < 0,01$). В этой группе все пациентки рожали через естественные родовые пути, при этом 76,0% детей родились в удовлетворительном состоянии. Оценка новорожденных в данной группе по шкале Апгар на 1/5 минутах составила 7-8 баллов. В контрольной группе состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар соответственно в 5-6 баллов (рис. 2).

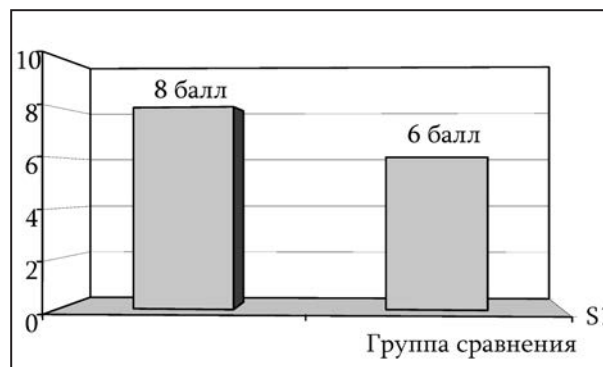


Рис. 2. Оценка новорожденных по шкале Апгар.

Кровопотеря в основной группе составила $200,0 \pm 15,50$ мл. Разрывов шейки матки в данной группе не отмечалось. В послеродовом периоде не имели место гипотонические кровотечения. Кровопотеря в контрольной группе была 1,5 раза выше, чем в основной группе и составила $300,0 \pm 17,50$ мл. В данной группе у 14 пациенток отмечались повреждения шейки матки.

В основной группе по поводу дефекта последа было сделано ручное обследование полости матки 2 пациенткам. Из 40 пациенток контрольной группы гипотоническое кровотечение было отмечено в 6 случаях, а в 5 случаях были выявлены остатки плаценты в полости матки.

Во всех случаях (в основной и контрольной группе) факт переносной беременности был подтвержден после родов по характерным признакам перенашивания у новорождённых, состоянию последа и околоплодных вод, оцениваемых визуально.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что применение антигестагена пенкрофтона для подготовки шейки матки и родовозбуждении при перенашивании беременности достоверно снижает показатели перинатальной смертности, частоту оперативных родоразрешений и осложнений при родах в неонатальном периоде. Частота слабости родовой деятельности снизилась в основной группе, по сравнению с контрольной, в 2 раза. В исследуемой группе постнатальная асфиксия у новорождённых не наблюдалась вовсе, а в контрольной группе – в 2 случаях.

Послеродовый период в основной группе у 92,0% рожениц протекал без осложнений. У 3 пациенток была диагностирована субинволюция матки, а у двух – эндометрит (рис. 3).

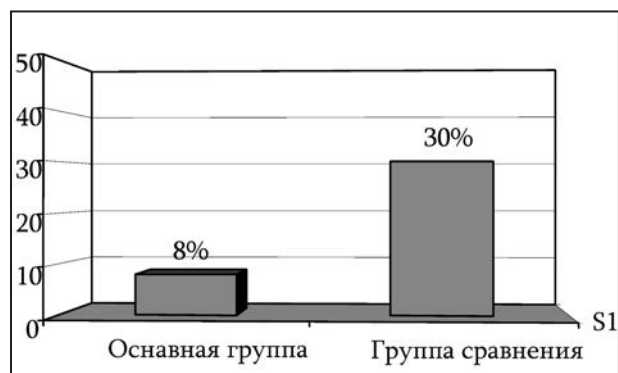


Рис. 3. Послеродовое гнойно-септическое осложнение.

Все роженицы были выписаны домой в удовлетворительном состоянии в основной группе на 4-7-е сутки, а в контрольной группе на 5-10-е сутки.

Мифепристон используется для подготовки шейки матки к родам при доношенном и переношенном сроках гестации во Франции, Великобритании и Швеции. Анализ результатов клинико-статистических исследований показывает, что методика применения антигестагенов для индукции родовой деятельности эффективнее и безопаснее, чем монотерапия окситоцином. У каждой второй беременной созревание шейки матки происходит в первые 24-36 часов, в большинстве случаев роды начинаются спонтанно, продолжительность родов уменьшается. Отмечено снижение числа аномалий родовой деятельности, необходимости родовозбуждения, что позволяет снизить процент кесарева сечения.

Применение пенкрофтона для индукции родов при переношенной беременности дает быстрый эффект; метод необременителен и может быть рекомендован для широкого использования в акушерской практике. Кроме того,

его применение препятствует возникновению дискоординированной родовой деятельности, дистресс-синдрома плода, гиперстимуляции матки, которые могут наблюдаться при использовании т. н. «традиционных» методов и одних простагландинов.

Таким образом, пенкрофтон является высокоэффективным средством для индукции родовой деятельности при перенашивании беременности. Его клиническая эффективность достигает 100% (показатели клинической эффективности: монотерапия пенкрофтоном составляет – 55%, а комбинирование пенкрофтона и энзапроста – 45%) (рис. 4).

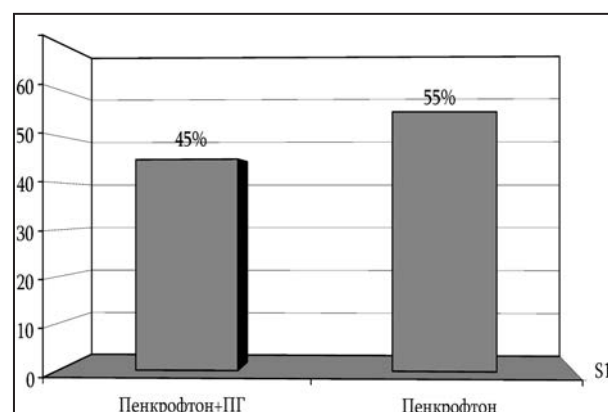


Рис. 4. Клиническая эффективность.

Пенкрофтон увеличивает чувствительность миометрия по отношению к утеротоникам.

Созревание шейки матки проходит практически безболезненно.

Повреждение шейки матки не зафиксировано ни у одной пациентки.

Применение пнкрофтона дает возможность доводить до минимума риск различных послеродовых осложнений.

Все роженицы были выписаны домой через 3-5 дней после родов в удовлетворительном состоянии.

С применением пенкрофтона роды проходят практически без травм промежности и болей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Антигестагены (мифегин, мифепристон) в индукции родов / В.В. Абрамченко // В сб. – «Индукция сократительной деятельности матки». – Саратовский мед. университет, 2001. – С. 5-6.
2. Elliot C. L. The Effects of Mifepristone on Cervical Ripening and Labor induction in Primigravidae / C. L. Elliot, J. E. Brennan, A. A. Calder // *Obstet Gynecol.* – 1998. – V92 (5). – P. 804-809.
3. Giagolone P. L. Cervical Ripening with Mifepristone before labor Induction: a Randomized study / P. L. Giagolone, V. Targosz, F. Laffargue [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1998. – V.92 (4Pt1). – P.487-492.
4. Stenlund P. M. / Induction of Labor with Mifepristone – a Randomized, Double-Blind study Versus Placebo / P. M. Stenlund, G. Ekman, R. Aedo [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1999. – V. 78 (9). – P. 793-798.

**ІНДУКЦІЯ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ
АНТИГЕСТАГЕНАМИ ПРИ ПЕРЕНОШУВАННІ
ВАГІТНОСТІ***А.Г. Хомасурідзе***НДІ Репродукції Людини ім. І. Ф. Жорданія
(м.Тбілісі, Грузія)**

Резюме. Антипрогестерони або антигестагени швидко знаходять чільне місце у сучасній репродуктології. Попередньо запропонований для переривання вагітності у I триместрі, мифепристон на сьогодні використовується з цією ж метою у II і III триместрах для знеболювання пологів, з метою контрацепції тощо. У даних спостереженнях Російський мифепристон – пенкрофтон було застосовано у 142 пацієток, які мали переносування вагітності до 41-42 тижнів. У більшості роділь (більше 59%) розвинулась регулярна пологова діяльність після прийому 200-400 мг пенкрофтону впродовж 1-8 годин, при цьому практично не відмічено травматизації пологових шляхів, що досягається завдяки ефективному дозріванню шийки матки під впливом пенкрофтону.

Ключові слова: Антигестагени, переносена вагітність, пенкрофтон, індукція пологової діяльності, скоротлива діяльність матки.

**INDUCTION OF LABOR BY ANTIGESTAGS
WITH PROLONGATION OF PREGNANCY***A.G. Khomasuridze***Institute of Human Reproduction named by J. F. Jordania
(Tbilisi, Georgia)**

Sammury. Antiprogesterones or antiprogestines have been occupying quickly increasing position in modern reproductology. Primarily recommended for I trimester abortion-mifepriston-currently is widely used for the same purposes in II and III trimesters, for painkilling during labor as well, as for contraception etc. The Russian mifepristone-Penkroftone- was used in 142 women with prolonged pregnancy up to 41-42 weeks. In majority of patients (59%) regular labor activities was achieved within 1-8 honors after Penkroftone uptake. Meantime, no cases of labor pathways' traumatization was described. This effect was obtained due to excellent cervical ripening under the influence of Penkroftone.

Key words: Antigestags, prolonged pregnancy, Penkrofton, induction of labor, uterine activity.

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

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК 616-056.7

Ю. Д. Годованець, І. В. Ластівка, СИНДРОМ ЛАРСЕНА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
І. Ю. Олійник, Л. В. Агафонова*,
А. Г. Бабінцева, Ю. І. Коваль**

Буковинський державний медичний
 університет;
 МКМУ «Пологовий будинок № 2»*,
 ОКМУ «Патологоанатомічне бюро»**
 (м. Чернівці, Україна)

Ключові слова: новонароджений,
 синдром Ларсена

Резюме. В статті представлено огляд літератури та клінічний
 випадок новонародженого з синдромом Ларсена.

Синдром Ларсена (синонім: множинні вроджені вивихи, незвичайне обличчя і скелетні аномалії) описаний у 1950 р. L. Larsen та співавт. [1,6,7]. Зустрічається досить рідко, з частотою 1 випадок на 100000 новонароджених.

Співвідношення статей складає: Ч1: Ж1. Ризик для сибсів і нащадків – відповідно до типу успадкування. Тип успадкування патології – аутосомно-домінантний та аутосомно-рецесивний. За синдром з аутосомно-домінантним типом успадкування відповідає мутація в гені, який локалізується на хромосомі 3 p14 та кодує філамін В. Останній відіграє важливу роль у сегментації хребта, формуванні суглобів і процесах ендохондральної осифікації. До формування синдрому з аутосомно-рецесивним типом успадкування призводить мутація в гені V3GAT3, який локалізується на хромосомі 11q12.3 [2,4,5,9].

Клінічними діагностичними ознаками синдрому Ларсена у новонародженого є: пласке обличчя, випукле чоло, сідлоподібний ніс, множинні вивихи, особливо великих суглобів, циліндричні пальці [1,4,6]. Характерними також є низький ріст та скелетні деформації: сколіоз, шийний кіфоз, spina bifida occulta крижового відділу хребта, гіпоплазія тіл шийних хребців, лордоз і спондилоз. Часто спостерігається варусна та вальгусна деформація стоп. Нігті короткі, перші пальці широкі, камптодактилія. В окремих випадках описані вади слухового апарату та втрата слуху, щілина піднебіння. Описані також атрезія хоан, аплазія правої нирки та жовчного міхура,

гіпоплазія чоловічих геніталій, пахігірія, кольпоцефалія, агенезія мозолистого тіла. Для аутосомно-рецесивного типу характерними є вроджені вади розвитку легень та серця [1,3,6,7].

Діагностика патології синдромологічна. Аномалії суглобів з вивихами можуть поєднуватися з ризомелічним вкороченням верхніх кінцівок та гіпоплазією малостегнової кістки, іноді з фронтальними щілинами тіл хребців. Аномалії обличчя включають глибоке перенісся, виступаюче чоло та гіпертелоризм.

Пренатальна діагностика ґрунтується на виявленні множинних вивихів у великих суглобах, які поєднуються з лицевим дизморфізмом. При летальних формах виявляється гіпоплазія грудної клітки та вторинна гіпоплазія легень.

При НСГ в летальних випадках описані недиференційований малюнок звивин та борозн, перивентрикулярне підвищення ехогенності, підвищення ехогенності підкіркових ядер. На МРТ – атрофія кори головного мозку.

Рентгенологічно відмічається зміщення стегнової кістки вперед відносно великогомілкової, дефекти плесни (кістки вкорочені, затримується їх скостеніння), сплюснення тіл і незмикання дужок шийних хребців, кіфоз. Аномалії обумовлені гіпоплазією носових, плечових, плеснових і мало-гомілкових кісток.

Клінічні форми. В літературі описані дві форми синдрому Ларсена – летальна та нелетальна. Летальні форми закінчуються загибеллю дитини на першому році життя. Найбільш поширеною причиною

смерті є порушення дихання внаслідок недостатності ригідності надгортаника, черпаловидного хряща, трахеї, гіпоплазія легень. Відомі поодинокі випадки, коли синдром супроводжувався гідроцефалією, гідронефрозом, вадами серця, аномалії хребта [1].

Диференційний діагноз синдрому Ларсена проводиться з артрогрипозом, синдромом Елерса – Данлоса, синдромом COFS; спонділоепіметафізарною дисплазією; Ларсенподібним синдромом; Ларсенподібним синдромом летального типу [1,4,8].

Прогноз захворювання. Своєчасне виявлення та забезпечення заходів, які спрямовані на корекцію трахеомалаяції, легеневої недостатності та вертебральної нестабільності (кіфоз, який обумовлений гіпоплазією одного або двох тіл шийних хребців), можуть покращити прогноз, хоча це є можливим лише при нелетальних формах.

Клінічний випадок з практики

У статті представлені дані розвитку новонародженої дівчинки з клінічними ознаками синдрому Ларсена, аутосомно рецесивного типу успадкування. Дитина народилася від III запланованої вагітності, яка перебігала на фоні токсикозу I половини; загрози переривання на 21 тижні; носійства Ig G до мікоплазми, вірусу простого герпесу I та II типів, цитомегаловірусу, токсоплазми, червонухи; багатоводдя. Попередні вагітності закінчилися народженням здорових дітей у фізіологічному терміні (I вагітність – хлопчик, 4 роки, II – дівчинка, 3 роки). Менструальна функція не порушена. Вік матері 28 років, батька – 31 рік. Батько соматично здоров. Сімейний анамнез не обтяжений. Жінка знаходилася на обліку у центральній районній лікарні.

При проведенні УЗД у терміні гестації 28-29 тижнів діагностовані ознаки внутрішньоутробного інфікування плода, у 30-32 тижнів – ознаки вродженої вади серця (дефект міжпередсердної та міжшлуночкової перетинки, часткову агенезію мозолистого тіла?). У 34 тижні гестації жінка консультована у м.Київ – підтверджено наявність складної вродженої вади серця та непропорційної тілобудови; проведено трансплacentарний кордоцентез, в результаті якого не було виявлено маркерів хромосомної патології.

Дівчинка народилася на 37 тижні гестації з масою тіла 3400 г, довжиною – 43 см, обводом голови 38,5 см, обводом грудної клітини 31 см. Об'єм навколоплідних вод складав 2 л. Оцінка новонародженої за шкалою Апгар наприкінці 1-ої хвилини склала 4 бали, наприкінці 5-ої хвилини – 5 балів.

Стан дитини при народженні був тяжким за рахунок проявів поліорганної невідповідності з ураженням дихальної, серцево-судинної, нервової, ниркової систем, шлунково-кишкового тракту.

При народженні у дитини виявлено ознаки антенатального ураження плода у вигляді лицьового диморфізму: сплющений профіль обличчя, широке перенісся, сідлоподібний ніс, гіпертелоризм, готичне піднебіння; низько розташовані та деформовані вуха., Поза новонародженої патологічна: короткі та циліндроподібні пальці, множинні вивихи великих суглобів (колінного, кульшового, ліктьового, плечового), вимушене положення кінцівок (ноги витягнуті та приведені до голови), деформація стоп та китиць (фото 1). Звертав увагу виражений судинний малюнок на шкірі, інтенсивність якого не залежала від проведеного лікування, у тому числі, від дози препаратів інотропної дії (фото 2).

При УЗ-дослідженні серця у дитини діагностовано ознаки порушення внутрішньосудинного кровоплину за рахунок легеневої гіпертензії; ознаки перевантаження правих відділів серця; ДМПП, ДМШП; патологія легневих судин. При проведенні нейросонографії діагностовано двобічні субепендімальні крововиливи з порушенням відтоку ліквора з III-го шлуночку. При УЗ-дослідженні інших органів патології не виявлено.

Дитина консультована неврологом, ортопедом та генетиком.



Фото 1



Фото 2

ЗАКЛЮЧНИЙ КЛІНІЧНИЙ ДІАГНОЗ:

Аntenатальне ураження плоду: вроджені вади серця (ДМПП, ДМШП), кістково-м'язевої системи (гіпермобільність крупних суглобів), сполучної тканини з ураженням стінки судин (тотальна мармуровість шкірних покривів тулубу та кінцівок). Синдром Ларсена (?). Поліорганна невідповідність.

За період перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених дитина виходжувалася у відкритій реанімаційній системі з сервоконтролем, проводилася штучна вентиляція легень з корекцією параметрів, інфузійна терапія з дотацією комбінованої інотропної підтримки, паренте-

ральне живлення, ентеральне зондове харчування, антибіотикотерапія. Незважаючи на проведений комплексі інтенсивної терапії дитина померла, проживши 5 діб 19 годин 45 хвилин.

ДІАГНОЗ ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНИЙ:

- А. Множинні вроджені вади розвитку (ДМПП, синдром Ларсена) (Q 87.8).
- Б. Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція новонародженого (P 60).
- В. Носій TORCH (мікоплазми, ЦМВ, ВПГ, токсоплазми, краснухи) (P 00.2).
- Г. Багатоводдя (P 01.3).
- Д. Немає.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование/[Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е.] – М.: Практика, 2007. – С. 132.
2. A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB / L.S. Bicknell, C. Farrington-Rock, Y. Shafeghati [et al.] // J. Med. Genet. – 2007. – 44. – P.89-98.
3. Caksen H. Larsen syndrome associated with severe congenital hydrocephalus / H. Caksen, S. Kurtoglu // Genet. Counsel. – 2001. – 12. – P.369-372.
4. Clinical variability of Larsen syndrome: diagnosis in a father after sonographic detection of a severely affected fetus / R. Becker, R. Wegner, J. Kunze [et al.] // Clin. Genet. – 2000. – 57. – P.148-150.
5. Faulty initiation of proteoglycan synthesis causes cardiac and joint defects. / S. Baasanjav, L.Al-Gazali, T. Hashiguchi [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2011. – 89. – P.15-27.
6. Gorlin RJ. Syndromes of the Head and Neck / Gorlin RJ, Cohen MM, Hennecam RCM. – Oxford University Press. 2001. – P.888-890.
7. Jones KL. Smith's recognizable Patterns of Human Malformation / Jones KL. – [6th ed.]. – Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2002. – P.498-499.
8. Linkage studies of four fibrillar collagen genes in three pedigrees with Larsen-like syndrome / J. Bonaventure, C. Lasselin, J. Mellier [et al.] // J. Med. Genet. – 1992. – 29. – P.465-470.
9. Knoblauch H. Autosomal recessive versus autosomal dominant inheritance in Larsen syndrome: report of two affected sisters / H. Knoblauch, M. Urban, S. Tinschert // Genet. Counsel. – 1999. – 10. – P.315-320.

СИНДРОМ ЛАРСЕНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ю.Д. Годованец, И.В. Ластивка, И.Ю. Олейник,
Л.В. Агафонова*, А.Г. Бабинцева, Ю.И. Коваль***

**Буковинский государственный
медицинский университет;
ГКМУ «Родильный дом № 2»*,
ОКМУ «Патологоанатомическое бюро»**
(г. Черновцы, Украина)**

Резюме. В статье представлен обзор литературы и клинический случай новорожденного с синдромом Ларсена.

Ключевые слова: новорожденный, синдром Ларсена.

LARSEN'S SYNDROME: A CLINICAL CASE

*Ju.D. Godovanets, I.V. Lastivka, I. Ju. Oleinik,
I.L. Agafonova*, A.G. Babintseva, I.Ju. Koval ***

**Bukovina State Medical University
Maternity Hospital № 2 *
Pathoanatomical Office **
(Chernivtsy, Ukraine)**

Summary. The article presents a literature review and clinical case of a newborn with Larsen syndrome.

Key words: newborn, Larsen syndrome

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

УДК 616-007.45-053.31-07

Т. М. Клименко*,
 О. Ю. Карапетян*,
 О. С. Каратай**,
 О. П. Мельничук**

Харьковская медицинская академия
 последипломного образования *,
 Харьковский городской перинатальный центр**
 (г. Харьков, Украина)

СИНДРОМ ИВЕМАРКА У НОВОРОЖДЕННОГО (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Ключевые слова: новорожденный,
 синдром асплении Ивемарка.

Резюме. В статье приведено практическое наблюдение редкого наследственного заболевания – синдрома асплении Ивемарка у новорожденного. Синдром является одним из проявлений предсердного изомеризма и висцеральной гетеротаксии и имеет высокую летальность в раннем возрасте.

Врожденные пороки сердца (ВПС) у новорожденных наблюдаются с частотой 8 на 1000, а с учетом самопроизвольных аборт и мертворождений – 15-20 на 1000 [4]. По данным различных исследований до 15% всех случаев ВПС ассоциируются с хромосомными аномалиями или являются частью синдрома множественных пороков развития. Всего описано более 100 наследственных синдромов и хромосомных аббераций, сочетающихся с ВПС [1]. Наше наблюдение демонстрирует наследственный синдром, редко встречающийся в неонатологической практике.

Синдром предсердного изомеризма и висцеральной гетеротаксии – это врожденный порок развития внутренних органов, который приводит к нарушению эмбрионального формирования их лево-правой асимметрии в виде двусторонней симметрии морфологически асимметричных внутренних органов.

Различают два типа гетеротаксии: синдром гетеротаксии с аспленией (синонимы: правый изомеризм, синдром асплении, синдром Ивемарка) и синдром гетеротаксии с полиспленией (левый изомеризм, синдром полисплении). Термин «изомеризм» предполагает наличие в организме больного в обеих сторонах только морфологически правых или морфологически левых структур [7, 10].

Синдром гетеротаксии с аспленией предполагает наличие билатерально правых предсердий, особенность деления легких (два легких с тремя долями каждое), центрально расположенной печени, отсутствие селезенки, неопределенное положение желудка, декстра- или мезокардию (рис.1, а).

Синдром гетеротаксии с полиспленией предполагает наличие билатерально левых предсердий, множественных селезёнок, правого и левого двудольных легких, центрально расположенной печени, неопределенное положение желудка и печени, дек-

стра- или мезокардию. Положение верхушки сердца дискордантно положению желудка (рис.1, б).

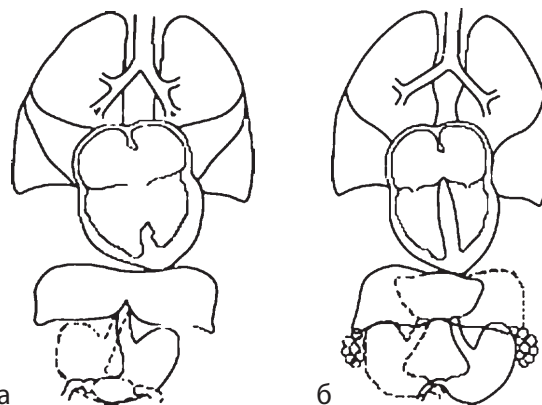


Рис. 1. Схематическое расположение органов: а – при гетеротаксии с аспленией, б – при гетеротаксии с полиспленией (объяснение в тексте).

Тип наследования: предположительно ауто-сомно-рецессивный [8], Peeters Н. С соавторами обнаружили связь гетеротаксии с патологией хромосомы 6q21 [9]. Соотношение полов: М: Ж = 2:1.

Приводим собственное наблюдение пациента с синдромом асплении Ивемарка.

Девочка М., родилась в ХГПЦ у молодых соматически здоровых родителей от первой беременности, в ранних сроках протекавшей без патологии. В сроке гестации 18-19 недель при проведении УЗИ у плода выявлены признаки комбинированного ВПС (атриовентрикулярная коммуникация, полная форма), который был подтвержден в специализированных клиниках Украины. От прерывания беременности родители отказались. Роды самостоятельные в сроке гестации 38 недель с массой тела 3200,0 г, размерами 53-34-34 см, оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

В первые часы жизни в силу нарастающих кардиореспираторных нарушений ребенок пере-

веден в отделение интенсивной терапии. При обследовании: НСГ – перивентрикулярная ишемия 1-2 ст., без нарушения мозгового кровотока, УЗИ внутренних органов – situs inversus, селезенка не визуализируется, печень, почки – без патологии. ЭхоКГ с доплеровским картированием – ВПС: AV – коммуникация, полная форма, транспозиция магистральных сосудов, легочная гипертензия 1 ст. Рентгенограмма органов грудной клетки – декстрокардия, усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента. Клинические анализы крови, мочи, копрограмма в динамике без патологических изменений. Ребенок консультирован детским кардиологом, кардиохирургом, генетиком. Заключительный клинический диагноз: Синдром асплении Ивемарка, ВПС комбинированный: AV-коммуникация, полная форма, транспозиция магистральных сосудов, легочная гипертензия 1 ст., СН II–А ст.

От проведения хирургического лечения родители отказались ввиду невозможности проведения радикальной коррекции ВПС. В возрасте 1 месяца 8 суток ребёнок умер.

Анализ данного случая выявил недостатки ведения на этапе наблюдения беременной. Комбинированный ВПС у плода был выявлен в сроке гестации 19 недель, но не верифицировано от-

сутствие селезенки, что помогло бы установить наличие сложной наследственной патологии. Последняя характеризуется высокой летальностью в раннем детском возрасте, и могла бы быть веским аргументом в рекомендациях элиминации беременности. Пренатально выявленный вариант ВПС достаточно сложен для хирургического лечения и предполагает только его гемодинамическую (а не радикальную) коррекцию. Всё вышперечисленное ставит под вопрос адекватное качество и продолжительность жизни пациента даже в случае успешно проведенной операции и благополучного послеоперационного периода.

Своевременная пренатальная диагностика наследственной патологии плода, имеющей высокую летальность, позволяет аргументировано обосновать необходимость прерывания беременности. Элиминация беременности по показаниям со стороны плода остается очень серьезной медицинской и морально-этической проблемой, решение которой повлияет на снижение перинатальной, младенческой и детской смертности. С экономической точки зрения затраты на проведение своевременной диагностики и коррекции наследственных заболеваний в 25 раз меньше, чем расходы на содержание и лечение людей с наследственной патологией, а также на пособия по инвалидности [6].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белозеров Ю. М. Поражение сердца при хромосомных аномалиях / Ю. М. Белозеров – М.: МЕДпресс-информ. – 2004. – 600 с.
2. Зиньковский М. Ф. Врожденные пороки сердца / Под редакцией Возианова А. Ф. // Киев: «Книга-плюс». – 2010. – 1200 с.
3. КТ-диагностика врожденных пороков сердца у пациентов с синдромом гетеротаксии / Таммо Раад, Ялынская Т. А., Рокицкая Л. В. с соавт. // интернет ресурс: www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/shnp/2011_19/083.pdf
4. Моисеенко Р. А., Волосовец А. П. Современные проблемы и задачи детской кардиоревматологической службы Украины // Материалы конференции «Актуальные вопросы детской кардиоревматологии», 27-28 апреля, Евпатория. – 2006.
5. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С. И., Демикова Н. С., Семакова Е. с соавт. // Атлас-справочник. М.: Практика. – 1996. – 416 с.
6. Сухарева Г. Э. Врожденные пороки сердца у детей с генными синдромами / Здоровье ребенка. – 2008. – № 4. – С. 28-31.
7. Bowers P. N. The genetics of left-right development and heterotaxia / Bowers P. N., Btueckner M., Yost H. J. // Semin Perinatol. – 1996. – Vol. 20. – P. 577-588.
8. Management and outcomes of right atrial isomerism: a 26-year experience / Hashmi A., Abu-Sulaiman R., McCrindle B. W. et al. // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1120-1126.
9. Recurrent involvement of chromosome region 6q21 in heterotaxy / Peeters H., Debeer Ph., Groenen P. et al. // Am J Med Genet. – 2001. – Vol. 103. – P. 44-47.
10. Zhu L. Genetics of human heterotaxias / Zhu L., Belmont J. W., Ware S. M. // Europ J Human Genetic. – 2006. – Vol. 14. – P. 17-25.

СИНДРОМ ИВЕМАРКА У НОВОНАРОДЖЕНОГО (ВИПАДОК З ПРАКТИКИ)

Т. М. Клименко, О. Ю. Каранетян*, О. С. Каратай**,
О. П. Мельничук***

Харьковська медична академія післядипломної освіти,
Харьковский міський перинатальний центр**
(м. Харків, Україна)*

Резюме. У статті наведено практичне спостереження рідкого спадкового захворювання – синдрому асплєнії Івемарка у новонародженого. Синдром є одним з проявів передсердного ізомеризму та вісцеральної гетеротаксії й має високу летальність в ранньому віці.

Ключові слова: новонароджений, синдром асплєнії Івемарка.

IVEMARK SYNDROME IN NEWBORNS (CASE STUDY).

*T. M. Klivenko *, O. J. Karapetyan *, O. S. Karatay **,
O. P. Melnychuk ***

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Department of Neonatology*; Kharkiv City perinatal center**
(Kharkov, Ukraine)*

Summary. The article presents practical observation to rare congenital disease – Ivemark's asplenia syndrome. This syndrome is variety of atrial isomerism and visceral heterotaxy and have high lethality at an early age.

Key words: newborn, Ivemark's asplenia syndrome.

Рецензент: Завідувач кафедри педіатрії № 2
Тернопільського державного медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського д. м. н., професор Павлишин Г. А.

УДК 616.381-002-06:616.342-007.271)-089-053.31

С. А. Караваява, Е. М. Игнатъев, А. Н. Котин, Е. Б. Попова, С. А. Веремейчик, Ю. В. Леваднев, Ю. В. Горелик, В. А. Шашилев, О. А. Соловьёва **МЕКОНИЕВЫЙ ПЕРИТОНИТ У ДЕТЕЙ С ДУОДЕНАЛЬНОЙ АТРЕЗИЕЙ**

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова;
Детская городская больница № 1
г. Санкт-Петербурга
(г. Санкт-Петербург, Россия)

Ключевые слова: мекониевый перитонит, кишечная перфорация, дуоденальная атрезия, псевдокисты.

Резюме. Мекониевый перитонит (МП) – асептический химический перитонит, возникающий вследствие внутриутробной перфорации кишечника. Эта патология чаще всего возникает на фоне различных аномалий. Дуоденальная атрезия, как причина МП, является крайне редкой патологией. В настоящей статье мы представляем два клинических случая МП, вызванного дуоденальной атрезией. Дети были успешно прооперированы. В обоих случаях имел место благоприятный исход заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Мекониевый перитонит – это немикробный химический перитонит, возникающий внутриутробно или в раннем постнатальном периоде в результате попадания мекония в брюшную полость [2-4]. МП является не самостоятельным заболеванием, а следствием какой-либо патологии, осложненной перфорацией кишки или, значительно реже, желудка. Наиболее часто перфорация возникает при атрезии тонкой или толстой кишки, пороках ротации средней кишки, изолированном завороте петель кишки при пороке брыжейки, меконияльном илеусе, стенозе кишки, болезни Гиршпрунга, удвоении кишки, дивертикуле Меккеля и других. Но есть и другие аномалии, при которых может развиваться МП.

Представляем истории болезни двух детей, у которых МП развился при дуоденальной атрезии. В литературе мы встретили лишь одно упоминание о сочетании МП с дуоденальной атрезией [1].

Клинический пример 1. Девочка У. родилась от 5-й беременности, 2-х родов (3 медицинских аборта), от матери в возрасте 28 лет, страдающей хроническим вирусным гепатитом С. При УЗИ на 29-й неделе беременности у плода выявлены признаки высокой кишечной непроходимости («двойной пузырь» – double bubble). К 30-й неделе гестации отмече-

но нарастание многоводия, задержка внутриутробного развития плода, в связи с чем на 33-й неделе проведена амниоредукция. Однако состояние плода прогрессивно ухудшалось – отмечена тенденция к брадикардии, снижение двигательной активности, что явилось показанием к экстренному кесаревому сечению. Масса ребёнка при рождении 1500 г, длина 42 см, оценка по шкале Апгар 2/5/7 баллов. Состояние с первых минут жизни очень тяжелое. В связи с неэффективностью самостоятельного дыхания через 30 минут после рождения ребенок был заинтубирован, переведен на ИВЛ и в возрасте 5 часов доставлен в Центр хирургии новорожденных. Состояние при поступлении тяжелое. Живот увеличен в объеме, при пальпации тестоватой консистенции. В желудке прозрачное содержимое. Меконий не отходил. На обзорной рентгенограмме грудной клетки и брюшной полости в вертикальном положении выявлен симптом «double bubble».

Обращало на себя внимание несоответствие диагноза, подтвержденного рентгенологически, клинической картине случая. При дуоденальной непроходимости живот у ребенка обычно запавший, а у нашей пациентки он был значительно увеличен в объеме. В связи с этим обследование было дополнено УЗИ брюшной полости, при котором, кроме растянутой двенадцатиперстной кишки, между петлями кишечника обнаружено

© С. А. Караваява, Е. М. Игнатъев, А. Н. Котин, Е. Б. Попова, С. А. Веремейчик, Ю. В. Леваднев, Ю. В. Горелик, В. А. Шашилев, О. А. Соловьёва

большое количество гиперэхогенной свободной жидкости. После предоперационной подготовки в возрасте 12 часов ребенок взят в операционную. По вскрытии брюшной полости выделилось большое количество мутного выпота желтого цвета с примесью кишечного содержимого. При ревизии обнаружена атрезия двенадцатиперстной кишки на уровне перехода вертикальной ветви в нижнюю горизонтальную. Приводящий отдел кишки расширен до 3,5 см, диаметр отводящего отдела – 0,8 см. На расстоянии 15 см от связки Трейца был обнаружен участок некротизированной тощей кишки серого цвета длиной около 6 см с несколькими перфорационными отверстиями. Брыжейка этого участка кишки имела листовидную форму с резко обедненным кровотоком. Ревизия других отделов тонкой и толстой кишки патологии не выявила.



Рис. 1. Рентгенологическая картина дуоденальной непроходимости – симптом «double bubble».

Таким образом, в данном случае атрезия двенадцатиперстной кишки сочеталась с аномалией брыжейки тонкой кишки. Сосудистый дефицит в аномальном участке брыжейки привел к некрозу и перфорации кишки в этой зоне незадолго перед родами. Такова природа генерализованной формы МП в данном случае. Девочке был наложен дуодено-дуоденоанастомоз по Kimura, а также резецировано 10 см тощей кишки с зоной некроза и создан тонко-тонкокишечный анастомоз «конец в конец». На 3-и сутки после операции ребенок экстубирован, с 10-х суток начато

энтеральное питание, доведенное к 17-м суткам до физиологического объема. Девочка выписана домой на 44-е сутки жизни с массой тела 2060 г. В течение 3 лет диспансерного наблюдения ребенок растет и развивается нормально, имеет хорошие весовые прибавки, психомоторное развитие соответствует возрасту, функция желудочно-кишечного тракта не нарушена. Асептический характер перитонита в данном случае позволил наложить первичные анастомозы кишки без выведения высокой энтеростомы.

Клинический пример 2. Мальчик Д. родился от 5-й беременности, 3-х родов (2 медицинских аборта) от женщины 45 лет. Пренатально УЗИ не проводилось. На 36-й неделе гестации выполнено экстренное кесарево сечение в связи с тяжелой эклампсией у беременной. Масса тела ребёнка при рождении 2130 г, длина 46 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. При осмотре у ребенка обнаружены фенотипические признаки синдрома Дауна. В возрасте 15 часов мальчик был переведен в отделение реанимации новорожденных одного из стационаров с диагнозом «постгипоксическое состояние, внутриутробная инфекция с поражением легких, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, недоношенность 36 недель». Рентгенологическое обследование ЖКТ не проводилось, была сделана лишь рентгенограмма грудной клетки. Следует подчеркнуть, что первичное рентгенологическое исследование новорожденного ребенка с любой патологией должно выполняться с захватом и грудной клетки, и брюшной полости. В данном случае это позволило бы поставить диагноз врожденной кишечной непроходимости уже в 1-е сутки жизни особенно, если учесть, что синдром Дауна часто (в 17-25 %) сочетается с пороками развития ЖКТ. К началу 3-х суток жизни у мальчика появилось вздутие живота, рвота светлым содержимым. Ребенок осмотрен детским хирургом и переведен в Центр хирургии новорожденных с подозрением на непроходимость желудочно-кишечного тракта.

При поступлении состояние ребёнка очень тяжелое. Кожные покровы желтушны. Из желудка отходит светлая слизь. Живот увеличен в размерах, но мягкий, в верхней половине живота пальпируется мягко-эластичное образование без четких контуров. Пальпация вызывает беспокойство ребенка. Стула нет, получена только окрашенная слизь. На рентгенограмме брюшной полости – картина кишечной непроходимости, но с 3 уровнями жидкости, которые расценены, как уровень в желудке, двенадцатиперстной кишке и первой петле тощей кишки.

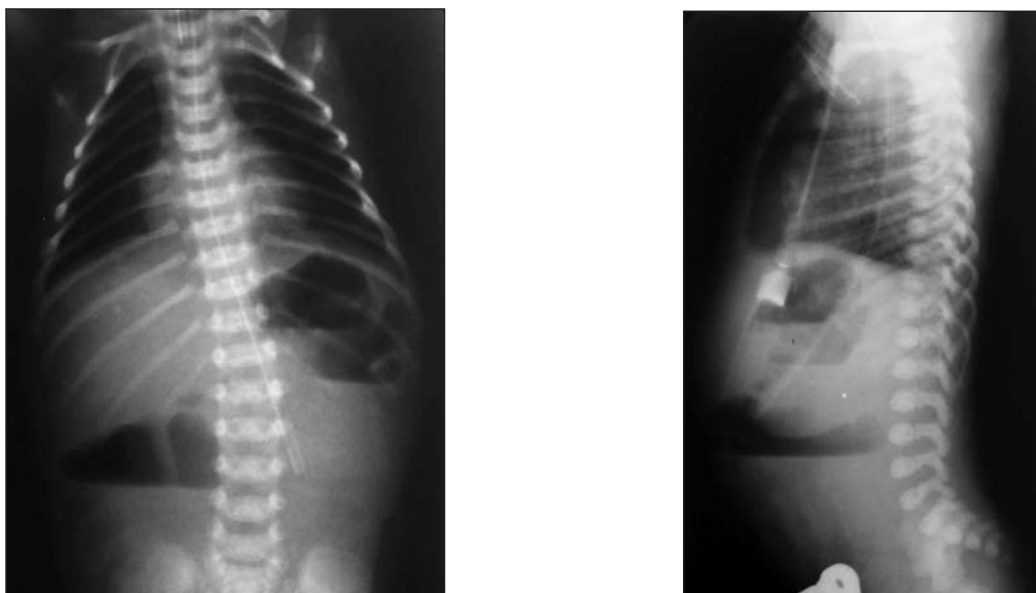


Рис. 2. Рентгенологическая картина кишечной непроходимости у ребенка Д.

По данным УЗИ брюшной полости желудок и двенадцатиперстная кишка значительно расширены, стенка желудка утолщена до 0,7 см, большое количество гиперэхогенной жидкости в брюшной полости.



Рис. 3. УЗИ-грамма ребенка Д. – гиперэхогенная жидкость в брюшной полости

Высказано предположение о кишечной непроходимости, осложненной мекониевым перитонитом. На операции по вскрытию брюшной стенки опорожнилась псевдокиста размерами 7×7×3 см, расположенная позади желудка и в полости малого сальника и занимавшая всю верхнюю половину брюшной полости. Стенка псевдокисты была представлена фибриной «капсулой». Содержимым псевдокисты являлась мутная слизь, взят посев, который выявил рост *S. epidermidis*•10⁴. После опорожнения псевдокисты и иссечения ее стенок произведена ревизия желудка и кишечника. Обнаружена атрезия двенадцатиперстной кишки в начальном отделе. Приводящая кишка расширена до 3-4 см. Все петли тонкой и толстой

кишки равномерно сужены до 0,7 см, заполнены кишечными массами зеленого цвета. Желудок значительно увеличен в размерах, стенки его инфильтрированы. На задней стенке желудка обнаружена площадка хрящевидной плотности 1×2 см с точечным отверстием в центре. Вокруг этой площадки и сформировалась псевдокиста. Таким образом, интраоперационно диагностирована высокая атрезия двенадцатиперстной кишки, осложненная перфорацией желудка с развитием кистозной формы МП. Дефект стенки желудка ушит двухрядным швом. Наложен дуодено-дуоденоанастомоз по Kimura и разгрузочная гастростома.

Послеоперационное течение случая гладкое. Энтеральное питание ребёнку начато на 17-е сутки после операции. Кариотипически подтвержден синдром Дауна. Малыш выписан в возрасте 2,5 месяцев. Через 4 месяца была закрыта гастростома. За время диспансерного наблюдения в течение 1,5 лет каких-либо проблем со стороны желудочно-кишечного тракта у мальчика нет, физическое развитие соответствует возрасту.

Выводы

- МП обычно диагностируется с помощью УЗИ в третьем триместре беременности.
- Наиболее информативным методом постнатальной диагностики дуоденальной непроходимости, осложненной МП, является ультразвуковое исследование, при котором определяется симптом «double bubble» в сочетании со скоплением гиперэхогенной жидкости в брюшной полости.
- Внутриутробная перфорация кишки или желудка и МП могут возникать у детей с ду-

оденальной непроходимостью. При этом в клинической картине у ребенка появляется нехарактерный для высокой непроходимости ЖКТ увеличенный в объеме живот.

- Тщательная ревизия органов брюшной полости позволяет выявить внутриутробную перфорацию и выбрать оптимальный объем оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hibi M. Combined esophageal and duodenal atresia complicated with meconium peritonitis / M. Hibi, T. Shimotake, N. Iwai // *Pediatr. Surg. Int.* – 2003. – № 19. – P. 564-565.
2. Pelizzo G. Prenatal detection of the cystic form of meconium peritonitis: no issues for delayed postnatal surgery / G. Pelizzo, D. Codrich, F. Zennaro [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2008. – № 24. – P. 1061-1065.
3. Nam S. H. Experience with meconium peritonitis / S. H. Nam, S. C. Kim, D. Y. Kim [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2007. – № 42. – P. 1822-1825.
4. Tanaka K. Elective Surgery for Cystic Meconium Peritonitis: Report of Two Cases / K. Tanaka, K. Hashizume, H. Kawarasaki [et al.] // *Pediatr. Surg.* – 1993. – № 28. – P. 960-961.

МЕКОНИЕВЫЙ ПЕРИТОНИТ У ДЕТЕЙ С ДУОДЕНАЛЬНОЙ АТРЕЗИЕЙ

*С. А. Каравая, Е. М. Игнатъев, А. Н. Котин,
Е. Б. Попова, С. А. Веремейчик, Ю. В. Леваднєв,
Ю. В. Горелик, В. А. Шашилев, О. А. Соловьєва*

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая
медицинская академия;
Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И. П. Павлова;
Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербурга
(г. Санкт-Петербург, Россия)

Резюме. Меконієвий перитоніт (МП) – це асептичний хімічний перитоніт, що виникає внаслідок внутрішньоутробної перфорації кишечника. Ця патологія частіше виникає на тлі різноманітних аномалій. Дуоденальна атрезія, як причина МП, є дуже рідкісною патологією. В даній статті ми надаємо два клінічні випадки МП, що викликані дуоденальною атрезією. Діти були успішно прооперовані. В обох випадках мав місце сприятливий наслідок захворювання.

Ключові слова: меконієвий перитоніт, кишкова перфорація, дуоденальна атрезія, псевдокісти.

MECONIUM PERITONITIS IN NEWBORNS WITH DUODENAL ATRESIA (PRACTICAL CASES)

*S. Karavaeva, E Ignatiev, A. Kotin, E. Popova,
S. Veremeichik, Y. Levadnev,
Y. Gorelik, V. Shashilev, O. Solovjova*

St. Petersburg State Medical pediatric Academy
(St. Petersburg, Russia),
St. Petersburg State Medical University
named by ac. I. P. Pavlov,
Children's City Hospital № 1
(St. Petersburg, Russia)

Summary. Meconium peritonitis is an aseptic chemical peritonitis caused by in utero intestinal perforation. This condition often appears due to various abnormalities. Duodenal atresia as cause of MP seems to be a rare pathology. In this article we present two cases of MP due to duodenal atresia. Both newborns passed surgical interventions and were treated successfully.

Key words: meconium peritonitis, intestinal perforation, duodenal atresia, pseudocysts.

Рецензент: завідувач кафедри дитячої хірургії,
анестезіології та інтенсивної терапії

Донецького Національного медичного університету ім. М. Горького
д.м.н., професор Журило І. П.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

УДК: 616-053.31:616.379-008.64-08

**Т.К. Знаменська, О.І. Жданович,
Т.В. Радиш, Т.В. Коломійченко**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології НАМН України»
(м.Київ, Україна)**ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНИХ
ПРОБІОТИКІВ У КОМПЛЕКСІ ТЕРАПІЇ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ
З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ****Ключові слова:** новонароджені, дисбіоз,
цукровий діабет, лікування, пробіотик
LACTOMUN™**Резюме.** Результати даного дослідження засвідчили, що діти, на-
роджені від жінок з цукровим діабетом, мають значні порушення
мікробіоценозу кишечника, що підвищує потенційний ризик розвитку
цукрового діабету та інших хронічних захворювань у новонароджених.

Призначення селективного пробіотику Лактомун™ немовлятам з обтяженим перинатальним анамнезом щодо цукрового діабету дозволяє нормалізувати показники видового складу мікробіоценозу, покращити клінічний стан новонароджених (нормалізація випорожнень, припинення зригування, колік, метеоризму, шкірних алергічних проявів). На фоні прийому імунобіологічного препарату Лактомун™ відбулося покращення імунобіологічних показників копрофільтрату, що є доказом імуномодуючої дії застосованих пробіотичних штамів, має позитивний вплив на розвиток імунітету дитини та є ефективним запобіжним заходом проти імуно-обмінних порушень.

Призначення селективного пробіотику Лактомун™ немовлятам з обтяженим перинатальним анамнезом щодо цукрового діабету дозволяє нормалізувати показники видового складу мікробіоценозу, покращити клінічний стан новонароджених (нормалізація випорожнень, припинення зригування, колік, метеоризму, шкірних алергічних проявів). На фоні прийому імунобіологічного препарату Лактомун™ відбулося покращення імунобіологічних показників копрофільтрату, що є доказом імуномодуючої дії застосованих пробіотичних штамів, має позитивний вплив на розвиток імунітету дитини та є ефективним запобіжним заходом проти імуно-обмінних порушень.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) – одна з основних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що зумовлена високою захворюваністю та поширеністю ЦД і частим розвитком хронічних мікро- та макросудинних ускладнень [1]. Не дивлячись на успіхи акушерської діабетології, цукровий діабет залишається одним з найбільш значимих екстрагенітальних захворювань, що негативно впливає на стан плода і новонародженого [2, 4, 5]. Для таких новонароджених характерні гіпоглікемія, гіпербілірубінемія; вони функціонально незрілі, дуже схильні до респіраторних розладів, дисбіозів [3].

Адекватна реакція з боку імунної системи і становлення нормального мікробіоценозу новонародженої дитини є потужними адаптаційно-приспосувальними механізмами під час переходу до нових умов існування [6, 7]. Патогенна мікрофлора родових шляхів і знижена імунологічна реактивність організму матері являють собою серйозні причини, які можуть призводити до іму-

нологічних і мікроекологічних порушень в організмі дитини і бути передумовою патологічного перебігу ранньої неонатальної адаптації [7].

Оскільки встановлено, що існує тісна інтеграція між станом імунної системи та мікробіоценозом організму, не можна виключити, що порушення імуно-мікробіологічного статусу на фоні дисбіозу кишечника можуть бути однією з ендогенних причин, що визначають перебіг багатьох захворювань у дітей, у тому числі, цукрового діабету.

У зв'язку з багатофункціональною дією мікрофлори на життєдіяльність організму, необхідно підтримувати її в оптимальному стані [8]. Рахується, що найбільше значення при цьому мають пробіотики. Тривалий прийом пробіотичних препаратів не тільки покращує функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ), але й знижує рівень інсулінрезистентності, захищає панкреатичні β-клітини, які відіграють істотну роль у продукуванні інсуліну і тим самим запобігає розвитку діабету I-го типу, що дуже важливо для новонароджених від мате-

© Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.В. Радиш, Т.В. Коломійченко

рів з цукровим діабетом в анамнезі. Крім того, пробіотики у дітей перших років життя істотно впливають на становлення імунної системи, тому модифікація кишечної мікрофлори шляхом застосування пробіотиків може бути потенційним методом попередження багатьох захворювань.

Однак імуномодулюючі властивості притаманні не всім пробіотичним штамам – лише для деяких пробіотичних бактерій характерна унікальна імуномодельюча активність [13]. Тому слід диференційовано підходити до вибору пробіотичного препарату, спираючись на позитивні результати клінічних досліджень. Селективний пробіотик Лактомун™ (Winlove Bio Industries, Нідерланди) містить комбінацію мікроорганізмів, спеціально розроблену для вагітних та немовлят, яка максимально зміцнює імунітет. Висока ефективність та абсолютна безпечність доведені клінічними дослідженнями. Комплекс мікроорганізмів (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium lactis*), що входять до складу препарату Лактомун™, нормалізує мікробіоценоз кишечника (як матері, так і дитини), стимулює утворення організмом протиалергенних сполук та протизапальних сполук (інтерлейкін-10), що у свою чергу припиняє розвиток алергічних та запальних реакцій [9-13].

Мета дослідження

Мета дослідження – встановити ефективність застосування пробіотика Лактомун™ у комплекс-

сному лікуванні дітей від матерів з цукровим діабетом.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено відкрите проспективне спостереження за 54 дітьми з дисбіозом кишечника від матерів з ЦД, які в комплексі терапевтичних заходів отримували пробіотик Лактомун™ (основна група). Групу порівняння склали 19 дітей від соматично здорових матерів. Препарат Лактомун™ призначали в дозі 1/2 пакета 2 рази на добу. Тривалість курсу терапії складала 3 місяці. До лікування у 7 (12,9 %) дітей основної групи діагностовано дисбіоз I ст., у 22 (40,7 %) – II ст., у 25 (46,2 %) – III ст.

Визначення концентрації імуноглобулінів IgG, IgA, IgM, sIgA у копрофільтратах проводили за Mancini (1965). Визначення лізоциму проводили за методом Мотавкіної Н. С. і співроб. Мікробіологічні дослідження проводили згідно методичних рекомендацій «Діагностика и лечение дисбактериозов кишечника» (Москва, 1994 р.). Для проведення досліджень користувались поживними середовищами, що випускаються «Державним науковим центром прикладної мікробіології та біотехнології» (г. Москва).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані видового складу висіяних з випорожнень товстого кишечника мікроорганізмів представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Видовий склад мікроорганізмів з випорожнень товстого кишечника у обстежених дітей в динаміці лікування, абс.ч (%)

Спектр мікрофлори	Група обстежених дітей			
	Основна		Порівняння	
	До лікування	Після лікування	1 місяць	4 місяці
Кишечна паличка	48 (88,9)	52 (96,29)	18 (94,7)	19 (100)
Кишечна паличка зі зміненими ферментативними властивостями	14 (25,9) ¹	8 (14,81)	2 (10,5)	-
Кишечна паличка гемолітична	12 (22,2) ¹	-	1 (5,3)	-
Клебсієлла	17 (31,5) ¹	4 (7,4)	3 (15,8)	1 (5,26)
Цитробактер	10 (18,5) ¹	-	1 (5,3)	-
Протей	11 (20,4) ¹	-	1 (5,3)	-
Ентеробактер	8 (14,8) ¹	1 (1,85)	1 (5,3)	-
Стафілокок золотистий	25 (46,3) ¹	8 (14,81) ²	3 (15,8)	-
Стафілокок епідермальний з гемолізом	15 (27,8) ¹	6 (11,11) ²	1 (5,3)	-
Стафілокок епідермальний	15 (27,8) ¹	10 (18,52)	1 (5,3)	2 (10,53)
Стафілокок сапрофітний	8 (14,8)	7 (12,96)	3 (15,8)	3 (15,79)
Ентерокок	14 (25,9)	3 (5,56) ^{1,2}	4 (28,05)	4 (28,05)
Гриби роду Кандіда	17 (31,5) ¹	5 (9,25) ²	3 (15,8)	1 (5,26)
Біфідобактерії	44 (81,5)	53 (98,05) ²	17 (89,5)	19 (100)
Лактобацили	47 (87,0)	52 (96,3)	18 (94,7)	19 (100)

Примітка: 1. різниця достовірна відносно показників дітей групи порівняння ($p < 0,05$);

2. різниця достовірна відносно показників до лікування ($p < 0,05$).

Згідно представлених даних, у групі порівняння облигатна флора відмічена у 100% дітей, тоді як в основній групі біфідобактерії мали місце у 98,15% обстежених дітей, а лактобацили в 96,3%. Звертає на себе увагу той факт, що проведена терапія дозволила знизити частоту висівання кишечної палички зі зміненими ферментативними властивостями. В основній групі вона висівалась у 14,81% дітей, тоді як до лікування цей показник становив 25,9%.

Таким чином, можна зробити висновок, що проведене лікування дозволило знизити майже в 2 рази частоту висіву кишечної палички з патогенними властивостями. Окрім цього, не було висіяно кишечної палички гемолітичної ні у однієї дитини, тоді як до початку лікування вона висівалась у дітей в 22,2%.

Такий вид, що відноситься до умовно-патогенної мікрофлори, як клебсієла, також висівалась у незначній кількості дітей. Цитробактер та протей не було висіяно з випорожнень ні у однієї дитини, тоді як до лікування ці види мікроорганізмів зустрічались в 15,5% та 20,4% випадків. Ентеробактер до початку лікування було висіяно у 8 (14,8%) обстежених дітей, тоді як після лікування всього у 1 (1,85%) дитини було висіяно цей вид мікроорганізмів. Золотистий стафілокок було висіяно лише у 8 (14,8%) дітей, до лікування 25 (46,3%). Стафілокок епідермальний з гемолізом в 2 рази рідше висівався після лікування, ніж як до його початку. Що ж стосується ентерококків, то в основній групі частота його висіву становила 5,56%, тоді як до лікування він висівався у 25,9% дітей ($p < 0,05$). Однак, звертає на себе увагу той факт, що у групі порівняння частота його висіву була достовірною вищою ($p < 0,05$). Таким чином, діти, яким не проводилась відповідна терапія,

схильні до заповнення мікроекологічних ніш цим видом мікроорганізмів. Гриби роду Кандіда висівались у дітей всіх груп. Однак, якщо до лікування вони зустрічались у випорожненнях 17 (31,5%) дітей, то після лікування лише у 5 (9,25%) дітей.

Таким чином, можна зробити висновок, що проведена терапія достеменно змінила видовий склад мікроорганізмів товстого кишечника в сторону значного його покращення, що можна трактувати як приближення до норми. Однак, звертає на себе увагу той факт, що у дітей без дисбіозу, які не отримували лікування, у випорожненнях з'являлись окремі види умовно-патогенної флори, що дозволяє думати про необхідність проведення у новонароджених профілактичних курсів пробіотичної терапії.

Проведені дослідження кількісного складу мікрофлори випорожнень товстого кишечника у дітей від матерів з ЦД після проведеного комплексу лікування (табл. 2) дозволяють зробити висновок, що процес формування облигатної флори у новонароджених закінчився доволі успішно.

Резидентна флора досягла майже того рівня, який рахується нормофлорою. Так, біфідобактерії у дітей основної групи висівались у кількості $Lg 8,1 \pm 0,04$ КУО/г проти $Lg 11,1 \pm 0,03$ КУО/г у групі порівняння. Рівень лактобацил також сягав рівня, прийнятого за нормофлору. Так, в основній групі дітей, яким впроваджено розроблений комплекс, рівень лактобацил становив $Lg 7,2 \pm 0,03$ КУО/г проти $Lg 9,2 \pm 0,02$ КУО/г у групі порівняння ($p < 0,05$). Кишечна паличка, обов'язковий представник низхідного відділу товстого кишечника, була присутня у дітей в основній групі на рівні $Lg 7,6 \pm 0,02$ КУО/г проти $Lg 8,0 \pm 0,01$ КУО/г у групі порівняння.

Таблиця 2

Кількісний склад мікроорганізмів з випорожнень товстого кишечника у обстежених дітей в 4 місяця життя (після лікування), КУО/г

Спектр мікрофлори	Група обстежених дітей			
	Основна		Порівняння	
	До лікування	Після лікування	1 місяць	4 місяці
Кишечна паличка	$(4,8 \pm 0,02)^1$	$(7,6 \pm 0,02)^2$	$7,8 \pm 0,06$	$8,0 \pm 0,01$
Кишечна паличка зі зміненими ферментативними властивостями	$(7,2 \pm 0,04)^1$	$(2,9 \pm 0,01)^2$	$2,6 \pm 0,03$	-
Кишечна паличка гемолітична	$(6,3 \pm 0,02)^1$	-	$1,8 \pm 0,02$	-
Клебсієлла	$(7,8 \pm 0,06)^1$	$(5,9 \pm 0,02)^{1,2}$	$2,1 \pm 0,02$	$3,2 \pm 0,01$
Цитробактер	$(6,8 \pm 0,02)^1$	-	$2,4 \pm 0,02$	-
Протей	$(7,4 \pm 0,04)^1$	-	$1,6 \pm 0,01$	-
Ентеробактер	$(7,2 \pm 0,03)^1$	$(5,7 \pm 0,02)^{1,2}$	$1,9 \pm 0,02$	-
Стафілокок золотистий	$(5,3 \pm 0,02)^1$	$(2,8 \pm 0,01)^{1,2}$	$2,1 \pm 0,02$	-
Стафілокок епідермальний з гемолізом	$(5,5 \pm 0,04)^*$	$(2,1 \pm 0,02)^*$	$2,3 \pm 0,04$	-
Стафілокок епідермальний	$(4,8 \pm 0,05)^1$	$4,1 \pm 0,03$	$3,2 \pm 0,03$	$3,4 \pm 0,03$
Стафілокок сапрофітний	$(3,0 \pm 0,02)^1$	$3,6 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,02$	$3,8 \pm 0,02$
Ентерокок	$6,2 \pm 0,03$	$(5,7 \pm 0,03)^1$	$5,7 \pm 0,03$	$6,8 \pm 0,03$
Гриби роду Кандіда	$(7,2 \pm 0,04)^1$	$(2,3 \pm 0,01)^{1,2}$	$2,8 \pm 0,01$	$2,7 \pm 0,01$
Біфідобактерії	$(7,0 \pm 0,04)^1$	$(8,1 \pm 0,04)^{1,2}$	$9,1 \pm 0,04$	$11,1 \pm 0,03$
Лактобацили	$(7,2 \pm 0,03)^1$	$(8,2 \pm 0,03)^{1,2}$	$8,3 \pm 0,02$	$9,2 \pm 0,02$

Примітка: 1. різниця достовірна відносно показників дітей групи порівняння ($p < 0,05$);

2. різниця достовірна відносно показників до лікування ($p < 0,05$).

Стосовно патологічних форм кишкової палички, які спостерігались у новонароджених у віці 1 місяця життя, то дані проведеного кількісного аналізу свідчать, що їх рівень після лікування у дітей основної групи був у допустимих межах і сягав $Lg 2,9 \pm 0,01$ КУО/г. Як позитивний вплив впроваджуваної терапії можна розцінити і відсутність у обстежених дітей кишкової палички з гемолізом. Не висівалися також цитробактер та протей. Рівень клебсієли в основній групі сягав $Lg 5,9 \pm 0,02$ КУО/гг, що вище ніж у групі порівняння, але нижче, ніж до лікування ($p < 0,05$). Рівень ентеробактеру становив в основній групі також знизився до $Lg 5,7 \pm 0,02$ КУО/г. Наявність золотистого стафілококу у випорожненнях дітей основної групи з рівнем $Lg 2,8 \pm 0,04$ КУО/г та його відсутність у групі порівняння також свідчить про недостатність захисної активності імунної системи дітей від матерів ЦД.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що запропонована терапія забезпечила відновлення мікробного пейзажу в кишечнику на достатньо високому рівні. Так, біфідобактерії та лактобацили висівалися у 98,1 та 96,3% дітей основної групи. Кишечна паличка також висівалася у 96,29% дітей 1 групи. Треба зауважити, що мав місце незначно виражений «парадоксальний» біоценоз, коли на тлі нормальної концентрації біфідо- та лактобактерій діагностична концентрація умовно-патогенних бактерій залишалася підвищеною. Після проведеного лікування із застосуванням пробіотик ЛактомунTM із 54 дітей від матерів з ЦД з дисбіозом у 33 (61,1%) мікробіологічні показники досягли норми, у 17 (31,5%) дітей мав місце дисбіоз I ступеню та у 4 (7,4%) дітей діагностовано дисбіоз II ступеню.

Відкрите проспективне медичне спостереження дозволило виявити значні позитивні зміни від впроваджуваної терапії зі сторони ураження шкіри дітей. Так, за нашими спостереженнями, відмічено явища еритематозно-сквамозного ураження шкіри у 41 (75,9%) дітей основної групи. Вже після 1 місяця лікування у 26 (63,4%) дітей відмічено значне зменшення проявів ураження

шкіри, після 2 місяця – у 15 (36,6%) дітей шкіра зовсім очистилася і ще у 20 (48,7%) дітей алергічні прояви на шкірі зникли після повного курсу лікування. Лише 6 (14,6%) дітей потребували подальшого спостереження за періодичною появою проявів шкірного запалення.

Гастроінтестинальні порушення, які відмічались у дітей до початку лікування також зменшились у значній кількості дітей. Діарейний синдром спостерігався у 4 (6,45%) проти 30 (55,6%) дітей до лікування; при цьому частота дефекації варіювала від 1 до 4 раз на добу. Розлади, що проявлялись закрепками, мали місце у 3 (5,65%) проти 12 (22,2%) дітей відповідно. Прояви метеоризму, больових симптомів, що супроводжувались зниженням апетиту, мали місце у 7 (12,9%) проти 16 (29,6%) дітей. Зригування та блювота були у 6 (9,68%) проти 14 (25,9%) дітей відповідно.

Підсумовуючи все вище викладене, можна зробити висновок, що запропонована схема терапії дисбіотичних порушень у дітей від матерів з ЦД є перспективною для педіатрії, оскільки складається з найбільш фізіологічних для дитячого організму представників резидентної захисної мікрофлори і дозволяє знизити частоту гастроінтестинальних порушень травного тракту дітей, позитивно впливати на перебіг та прискорювати ремісію алергічного шкірного запалення.

Результати дослідження копрофільтрату новонароджених після проведеного лікування також довели його ефективність. По закінченню терапевтичного курсу у 4 місяці життя концентрація усіх досліджених імунологічних факторів, у тому числі IgG і IgM, у копрофільтраті дітей основної групи не відрізнялася від такої у дітей групи порівняння, тобто, відбувалася повна нормалізація імуноглобулінового складу копрофільтрату (табл. 3).

Підтвердженням того, що проведене лікування поновлювало фізіологічну місцеву продукцію імуноглобулінів, є також відсутність різниці у співвідношеннях IgG: IgA і SIgA: IgA після лікування порівняно з дітьми групи порівняння (рис. 1).

Таблиця 3

Імунологічні показники у копрофільтраті новонароджених дітей після проведеного лікування дисбіозу

Показник, г/л	Група обстежених дітей			
	Основна		Порівняння	
	До лікування	Після лікування	1 місяць	4 місяці
IgG	$(0,43 \pm 0,07)^1$	$(0,21 \pm 0,06)^2$	$0,22 \pm 0,06$	$0,19 \pm 0,04$
IgA	$0,10 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,01$
SIgA	$(0,37 \pm 0,05)^1$	$0,36 \pm 0,06$	$0,56 \pm 0,07$	$0,41 \pm 0,07$
IgM	$(0,10 \pm 0,006)^1$	$(0,02 \pm 0,011)^2$	$0,03 \pm 0,004$	$0,02 \pm 0,006$
Лізоцим, $\times 10^3$	$(3,5 \pm 0,8)^1$	$(6,6 \pm 0,8)^2$	$6,4 \pm 0,7$	$6,0 \pm 1,0$

Примітки: 1. різниця достовірна відносно показників групи порівняння ($p < 0,05$);

2. різниця достовірна відносно показників до лікування ($p < 0,05$).

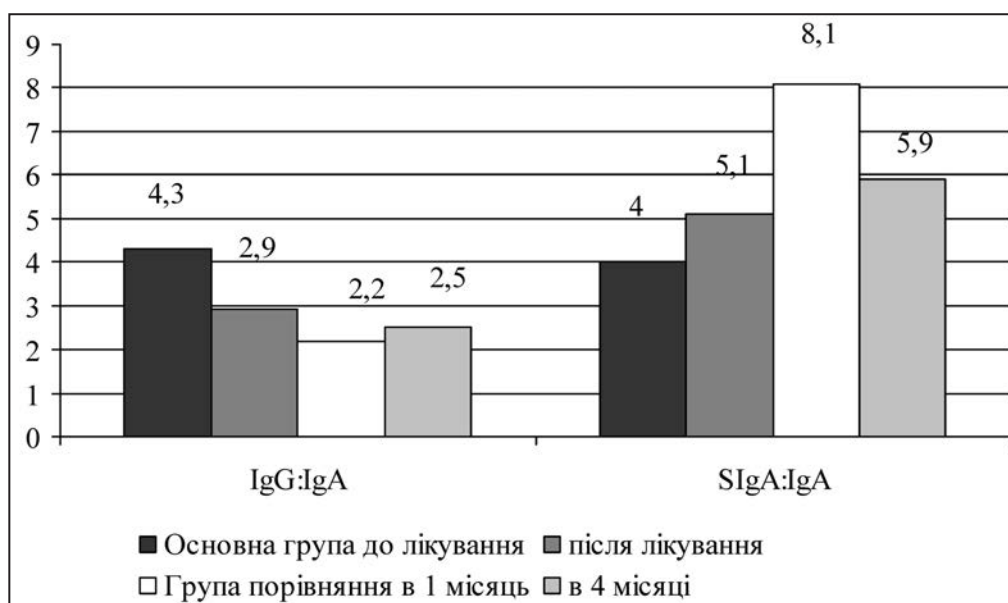


Рис. 1. Співвідношення імуноглобулінів у копрофільтраті новонароджених дітей після проведеного лікування дисбіозу

Саме утримання цих співвідношень на рівні, характерному для здорових новонароджених, демонструє нормалізацію стану локального імунітету в дітей, пролікованих з приводу дисбіозу. Позитивний вплив терапії на стан імунної системи кишечника немовляти сприяв формуванню фізіологічного мікробіоценозу травного тракту, що було підтверджено даними мікробіологічного дослідження і покращенням клінічного стану дітей дослідних груп.

Висновки

Результати даного дослідження засвідчили, що діти, народжені від жінок з цукровим діабетом, мають значні порушення мікробіоценозу кишечника, що підвищує потенційний ризик розвитку

цукрового діабету та інших хронічних захворювань у новонароджених.

Призначення селективного пробіотик Лакто-мун™ немовлятам з обтяженим перинатальним анамнезом щодо цукрового діабету дозволяє нормалізувати показники видового складу мікробіоценозу, покращити клінічний стан новонароджених (нормалізація випорожнень, припинення зригування, колік, метеоризму, шкірних алергічних проявів).

На фоні прийому імунобіологічного препарату Лакто-мун™ відбулося покращення імунобіологічних показників копрофільтрату, що є доказом імуномодулюючої дії застосованих пробіотичних штамів, має позитивний вплив на розвиток імунітету дитини та є ефективним запобіжним заходом проти імунно-обмінних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н. Сахарный диабет / И. Н. Бокарев, Б. К. Великов, О. И. Шубина – М., 2006. – 393 с.
2. Вернигородский В. С. Современные проблемы сахарного диабета и беременности / В. С. Вернигородский, Н. Н. Вдовиченко. – Винница, 2003. – 128 с.
3. Евсюкова Н. И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные / Н. И. Евсюкова, Н. Г. Кошелева // Санкт-Петербург. – спец. Литература, 1996. – 268 с.
4. Запорожан В. М. Вагітність високого ризику при цукровому діабеті / В. М. Запорожан, Н. М. Нізова – Одеса: Одеський мед. університет, 2001. – 179 с.
5. Захарова Т. Г. Сахарный диабет и беременность / Т. Г. Захарова, Г. П. Лака. – М.: Издательские проекты, 2006. – 128 с.
6. Ильченко Л. И. Дисбактериоз кишечника у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению и профилактике / Л. И. Ильченко // Биологическая терапия. – 2000. – № 3. – С. 9-15.
7. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації / Л. І. Тутченко, В. Д. Отт, Т. Л. Марушко // Журнал практ. лікаря. – 2001. – № 5. – С. 24-30.
8. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержки и восстановления / Д. С. Янковский. – К., 2005. – 101 с.
9. Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb-12 in reducing the risk of infections in infancy / T. Taipale [et al.] // Br J Nutr. – 2010. – N 24. – P.1-7.
10. Identification of strong interleukin_10 inducing lactic acid bacteria which down_regulate T helper type 2 cytokines / L. E. Niers, H. M. Timmerman, G. T. Hijkers [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P. 1481– 1489.
11. Impact of maternal atopy and probiotics supplementation during pregnancy on infant sensitization: a doubleblind placebo-controlled study / A. Huurre, K. Laitinen, S. Rautava [et al.] // Clinical and Experimental allergy. – 2008. – Vol. 38. – P.1342-1348.
12. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy / E. Pohjavuori [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol. 114, N 1. – P.131-136.
13. Suppression of histamine signaling by probiotics Lac-B: a possible mechanism of its anti-allergic effect / S. Dev, H. Mizuguchi, A. K. Das [et al.] // J Pharmacol Sci. – 2008. – Vol.107 (2). – P.159-166.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ
ПРОБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСЕ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ
ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

*Т. К. Знаменская, А. И. Жданович, Т. В. Радиш,
Т. В. Коломийченко*

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

Резюме. Результаты данного исследования показали, что дети, рожденные от женщин с сахарным диабетом, имеют значительные нарушения микробиоценоза кишечника, что повышает потенциальный риск развития сахарного диабета и других хронических заболеваний у новорожденных.

Назначение селективного пробиотика Лактомун™ младенцам с отягощенным перинатальным анамнезом по сахарному диабету позволяет нормализовать показатели видового состава микробиоценоза, улучшить клиническое состояние новорожденных (нормализация стула, прекращения срыгивания, коликов, метеоризма, кожных аллергических проявлений). На фоне приема иммунобиологического препарата Лактомун™ произошло улучшение иммунобиологических показателей в копрофильтратах, что является доказательством иммуномодулирующего действия применяемых пробиотических штаммов, имеет положительное влияние на развитие иммунитета ребенка и является эффективным способом профилактики иммуно-обменных нарушений.

Ключевые слова: новорожденные, дисбиоз, сахарный диабет, лечение, пробиотик LACTOMUN™

**USE OF SELECTIVE PROBIOTICS IN COMPLEX
TREATMENT OF NEWBORN FROM MOTHERS
WITH DIABETES MELLITUS**

*T. K. Znamenskaya, A. I. Zhdanowich, T. V. Radysh,
T. V. Kolomiychenko*

**SI «Institut of pediatrics, obstetrics and gynecology
of NAMS of Ukraine»
(Kiev, Ukraine)**

Summary. The results of this study showed that children born to women with diabetes mellitus have a significant violation of intestinal microbiota, which increases the potential risk of developing diabetes and other chronic diseases in new-borns.

Application of selective probiotic LACTOMUN™ in children with perinatal history of diabetes can normalize indexes of microbiocenose, improve the clinical state of new-borns (normalization of defecation, removal of regurgitation, colic's, flatulence, skinning allergic displays). During the course of LACTOMUN™ has an improved immunological index of coprofiltrates that is proof of immunomodulation effect of probiotic strains used, has a positive impact on the child's immune system and is an effective way to prevent immune-metabolic disorders.

Key words: newborn, dysbiosis, diabetes mellitus, treatment, probiotic LACTOMUN™.

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

НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

УДК: 616-053.32:614.253

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ
«ОБМЕН ОПЫТОМ ЕВРОПА-УКРАИНА»
14-17 ОКТЯБРЯ 2011 ГОДА
(г. БАДЕН-БАДЕН, ГЕРМАНИЯ)**

14-17 октября в г. Баден – Баден (Германия) состоялся Обучающий симпозиум «Обмен опытом Европа – Украина». Симпозиум был организован Правлением Ассоциации неонатологов Украины, Президент Ассоциации – д.м.н., профессор Т. К. Знаменская. Семинары и тренинги для украинских специалистов перинатальной медицины проходили в ведущих неонатологических клиниках городов Баден-Баден, Эссен и Шпайер.

В работе симпозиума приняли участие более 80 врачей, занимающихся выхаживанием и лечением новорождённых детей в Украине, в том числе, специалисты неонатологи, анестезиологи отделений интенсивной терапии новорождённых, организаторы здравоохранения. В состав украинской делегации были включены также сотрудники кафедр педиатрии Высших учебных заведений МЗ Украины: д.м.н., профессор Ю. Д. Годованец, д.м.н., профессор В. И. Похилько, д.м.н., профессор Е. М. Ковалёва.



С основними направлениями Национального проекта «Новая жизнь. Новое качество охраны

материнства и детства» слушателей ознакомила Координатор Национального проекта, советник Администрации Президента Украины Елена Сергеевна Осинкина.



В своём докладе «Реформирование сферы медицинского обслуживания в Украине: реформирование ради человека» Е. С. Осинкина подробно представила основные направления Национального Проекта, в том числе, по созданию перинатальных центров III уровня, функцией которых является оказание консультативно – диагностической, лечебной и реабилитационной помощи наиболее тяжёлому контингенту рожениц и новорождённых с использованием современных технологий диагностики, лечения и родовспоможения. Дальнейшая реализация Программы предполагается с учётом реорганизации I и II уровней перинатальной помощи на базе городских родильных домов, центральных районных больниц, амбулаторий общей практики – семейной медицины и фельдшерско-акушерских пунктов сельской местности. Основные положения Программы

активно обговорювалися слухачами семінара, що свідчить про зацікавленість спеціалістів практичного здоров'я в ефективності її реалізації.

Не менший інтерес слухачів викликали доповіді провідних спеціалістів з Німеччини, України та Росії, в ході яких були представлені основні принципи та сучасні лікувально-діагностичні технології надання допомоги новонародженим з перинатальною патологією, в тому числі, родившимся з дуже низькою масою тіла.



Значительное число вопросов, прозвучавших в ходе развернувшейся дискуссии, свидетельствует о заинтересованности врачебной аудитории к про-

блемам интенсивной терапии в неонатологии, имеющим место как в Украине, так и в Германии.



Украинские специалисты ознакомились с принципами организации работы неонатологических центров, условиями и режимом работы врачебного, научного, среднего и вспомогательного персонала, а также системой подготовки специалистов, оснащением и оборудованием рабочих мест, правилами работы неонатальной службы в Германии. Особое внимание было обращено на опыт лечебной, диагностической, профилактической, реабилитационной, социальной и других сфер деятельности немецких коллег.



Отделение интенсивной терапии клиники Mittelbaden (г. Баден-Баден)



Отделение интенсивной терапии клиники Elizabeth-Krankenhaus (г. Эссен).



Отделение интенсивной терапии клиники Elizabeth-Krankenhaus (г. Эссен).



Отделение интенсивной терапии клиники Elizabeth-Krankenhaus (г. Эссен).



Отделение интенсивной терапии клиники Elizabeth-Krankenhaus (г. Эссен).

Существенным недостатком, в сравнении с организацией неонатальной службы в Германии, выявилось отсутствие в Украине специальной подготовки медицинских сестёр для работы в неонатальных отделениях, что обусловлено отсутствием специальных программ в системе додипломного и последипломного образования. В Германии медицинские сестры неонатальных отделений, кроме базового трехлетнего обучения, проходят специальную двухгодичную подготовку по оказанию помощи новорождённым, которые находятся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, с обязательной отработкой необходимого перечня практических навыков на манекенах. В Украине на сегодняшний день специальная подготовка младших медицинских специалистов неонатальных отделений отсутствует, поэтому есть необходимость организации подобного обучения с созданием соответствующих учебных программ. Следует заметить, что уровень квалификации медицинских сестёр, наряду с квалификацией врачебного персонала, играет существенную роль в организации должного лечебно-диагностического уров-

ня и качественного ухода за новорождёнными как в роддомах и перинатальных центрах, так и на последующих этапах лечения и реабилитации детей.

Принимая во внимание полученную в ходе симпозиума информацию об организации неонатологической службы в Германии, в Украине прослеживается необходимость подготовки специалистов, работающих в системе оказания перинатальной помощи, в системе непрерывного последипломного обучения в рамках междисциплинарной интеграции. Есть существенная необходимость создания соответствующих программ последипломного обучения для сопровождения перинатальных центров, а также подготовки профильных специалистов консультантов из состава преподавателей ВУЗов и НИИ Украины.

В ходе проведения семинара представителями Правления Ассоциации неонатологов была достигнута договорённость по подписанию договоров о сотрудничестве с ведущими клиниками Германии по обмену опытом, стажировке специалистов, а также проведению совместных научных симпозиумов и практических семинаров

в рамках Национального Проекта «Новая жизнь. Новое качество охраны материнства и детства».

Организация подобных выездных семинаров-тренингов играет существенную роль для внедрения современных технологий перинатальной медицины в практику родовспоможения и оказания помощи новорожденным в Украине. В данном аспекте крайне важной является государственная поддержка по финансированию подобных обучающих семинаров и тренингов, а также, помощь в организации непрерывного последипломного обучения специалистов перинатальной медицины в Украине на бюджетной основе.



*Д.м.н., профессор кафедры пренатальной патологии детей
Буковинского государственного медицинского университета
Ю.Д. Годованец*

НАРИСИ З ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТАЛЬНИХ ВІДДІЛЕНЬ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ

Т.М. Килимник

Житомирська обласна дитяча лікарня,
відділення анестезіології з ліжками для
інтенсивної терапії новонароджених
(м.Житомир, Україна)

ДОСВІД РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДИТЯЧОЇ ЛІКАРНІ

Розвиток неонатології в Україні протягом останніх років, впровадження нових сучасних технологій надання медичної допомоги новонародженим дало змогу підвищити ефективність медичної допомоги новонародженим з перинатальною патологією, а також передчасно народженим дітям з низькою і екстремально низькою масою тіла при народженні. Одним з шляхів підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим є організація регіонарної системи надання інтенсивної допомоги новонародженим. Основними засадами даної системи є: первинна реанімація новонароджених у пологовій залі, організація відділень інтенсивної терапії новонароджених в акушерських стаціонарах, регіональних відділень інтенсивної терапії новонароджених в багатопрофільних дитячих лікарнях з виїзними консультативними неонатологічними бригадами. Така система неонатологічної служби створена в усіх обласних центрах України, але в кожній області вона має свої особливості створення, становлення та існування.

Житомирська дитяча обласна лікарня є спеціалізованим, багатопрофільним лікувально-профілактичним закладом, який забезпечує висококваліфіковану стаціонарну і консультативну поліклінічну медичну допомогу дитячому населенню області. З перших днів колектив очолив талановитий організатор, висококваліфікований фахівець – заслужений лікар України, лауреат обласної премії імені О.Ф. Гербачевського, відзначений державною нагородою України орден «За заслуги» III ступеню Віктор Федорович Марченко.

Пріоритетними напрямками роботи лікарні з часу її створення є:

- впровадження сучасних технологій, прогресивних методик діагностики та лікування дітей;
- висока спеціалізація і ріст професійної майстерності медичного персоналу;
- ефективність, комплексність, наступність в наданні медичної допомоги дітям;

© Т.М. Килимник

- удосконалення спеціалізованої медичної допомоги новонародженим;
- збільшення обсягу оперативної, кваліфікованої медичної допомоги;
- удосконалення форм і методів реабілітації дітей;
- використання можливостей залучення позабюджетних коштів;
- налагодження міжнародних зв'язків;
- сучасне технічне та медичне оснащення.

За 27 років роботи заклад став потужним, високопрофесійним, багатопрофільним, сучасно оснащеним лікувально-діагностичним та організаційно-методичним центром по наданню спеціалізованої медичної допомоги дитячому населенню області.

На сьогодні в лікарні розгорнуто 420 ліжок, функціонує 15 клінічних відділень, у тому числі, три відділення неонатального профілю на 82 ліжка. А саме, відділення патології новонароджених на 30 ліжок; відділення для новонароджених недоношених дітей на 40 ліжок, відділення анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених на 12 ліжок, які забезпечують надання високоспеціалізованої медичної допомоги новонародженим області. Щороку в закладі лікується більше 15 тисяч дітей, у тому числі, біля 2000 новонароджених. Кожна третя дитина, яка отримує медичну допомогу, є жителем районів, які постраждали внаслідок «Чорнобильської катастрофи»; майже кожна друга дитина – із сільської місцевості.

Значна увага приділяється розвитку служби анестезіології та інтенсивної терапії. В закладі працює три відповідних відділення, а саме, відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії (для дітей старшого віку); анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії новонароджених; анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії інфекційних хворих. Ці відділення в першу чергу забезпечуються сучасним медичним обладнанням, дихальною апаратурою, моніторами, що дає можливість проводити моніторинг показників життєдіяльності хворих.



Друге народження відділення...

Відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених було відкрито 5 травня 1992 року. До 1999 року відділення працювало на 6 ліжок, з квітня 1999 року у відділенні розгорнуто 12 ліжок. Метою організації відділення стало необхідність удосконалення надання невідкладної допомоги новонародженим дітям області, транспортування їх у місцеві та республіканські спеціалізовані відділення, надання організаційно-методичної допомоги неонатологам пологових стаціонарів області. В процесі роботи розроблений єдиний підхід щодо надання невідкладної посиндромної терапії та тактиці виходжування дітей з особливими потребами виходжування.



Відділення інтенсивної терапії новонароджених

Відділення в своїй діяльності керується Законодавчими актами України, нормативно-правовими актами, що визначають діяльність органів управління та закладів охорони здоров'я, Положенням про обласну дитячу лікарню, наказами та розпорядженнями головного лікаря, Положенням про відділення.

Основні завдання відділення:

1. Здійснення комплексу заходів щодо відновлення, корекції та підтримання порушень функцій життєво важливих органів і систем, які виникли внаслідок захворювань, травм, оперативних втручань та інших причин.

2. Забезпечення цілодобової лікувально-консультативної допомоги новонародженим в акушерських та дитячих стаціонарах області та транспортування дітей згідно порядку госпіталізації у відділення.
3. Проведення організаційно-методичної роботи і підвищення кваліфікації неонатологів області з основних питань реанімації, невідкладної допомоги та інтенсивної терапії новонароджених.

У 2009 році за ініціативою адміністрації лікарні при підтримці місцевих органів самоврядування, управління охорони здоров'я відділення переведено у капітально перебудоване приміщення, яке відповідає світовим стандартам, санітарним нормам, правилам техніки безпеки та протипожежної безпеки, є зручним у доставці хворих з усіх підрозділів лікарні (головним чином з операційних залів), що значно покращило умови лікування і зручність роботи персоналу.

У складі відділення:

- 6 палат: а саме 2 реанімаційні зали на 4 місця та 4 палати на 2 місця, які оснащені в достатній кількості розетками, кисневими та повітряними кранами, кондиціонерами;
- маніпуляційний кабінет;
- миєчна кімната для апаратури;
- різноманітні підсобні приміщення;
- компресорна, яка винесена на горище та оснащена кондиціонером.



Трудові будні...

Завдячуючи тісній співпраці із благодійними та громадськими організаціями та фондами («Заручники Чорнобілля», «Україна-3000», «Дитячий світ» тощо), при підтримці місцевих органів самоврядування, на даний час відділення у повному об'ємі забезпечено сучасною апаратурою:

- 10 дихальних апаратів,
- 7 інкубаторів,
- 4 реанімаційні столи,
- 1 комплексний реанімаційно-операційний стіл,
- 8 пульсоксиметрів,

- 4 апарати вимірювання тиску,
- 10 інфузоматів,
- 7 електровідсмоктувачів,
- 4 лампи фототерапії,
- 8 компресорів.

У відділенні проводиться постійний моніторинг стану матеріально-технічного забезпечення, що дозволяє вчасно поновлювати матеріально-технічну базу сучасним обладнанням. Відпрацьована система навчання персоналу роботі з новою апаратурою.

З моменту відкриття на базі відділення створена й активно працює виїзна реанімаційна бригада (ВРБ) для надання невідкладної та консультативної медичної допомоги новонародженим.

Основними завданнями виїзної реанімаційної бригади є:

1. Надання консультативної допомоги та проведення інтенсивної терапії новонародженим в акушерських та дитячих стаціонарах області.
2. Транспортування новонароджених у спеціалізовані відділення обласної дитячої лікарні.
3. Надання реанімаційної допомоги та проведення інтенсивної терапії під час транспортування.

Виїзна реанімаційна бригада працює цілодобово і має у своєму штаті 8 лікарів дитячих анестезіологів. З липня 2009 року розгорнуто 2 виїзні бригади: основна і резервна, що дозволило забезпечити невідкладною допомогою новонароджених під час подвійних викликів.

З 1997 року ВРБ має в своєму розпорядженні спеціалізований реанімобіль «Mercedes», обладнаний транспортним кувезом, дихальним апаратом, пульсоксиметром, ларингоскопом, розхідними матеріалами для надання допомоги новонародженим на рівні ЦРЛ та при транспортуванні.



Трудові будні...

Згідно поставлених завдань відділення укомплектовано відповідними штатами. За час функціонування професіоналізм медичних працівників значно зріс за рахунок постійного удосконалення теоретичних знань та практичного досвіду. На сьогоднішній день у відділенні працює 8 лікарів, 50% з яких мають вищу та першу категорії. Всі лікарі

мають спеціалізацію з дитячої анестезіології та пройшли курси тематичного удосконалення з неонатології. Середній стаж роботи лікарів складає 10,8 років. Крім того, у відділенні працює 31 медична сестра. Старша медична сестра має звання заслуженого працівника охорони здоров'я.



В операційній...



На посту...

На даний час у відділенні надається кваліфікована і спеціалізована допомога новонародженим дітям всіх вагових категорій, починаючи з 500 гр. при народженні, з різною патологією внутрішньоутробного розвитку, дихальними розладами, перинатальними ураженнями центральної нервової системи, вродженими інфекціями та сепсисом.

Щороку як лікарі так і медичні сестри відділення приймають активну участь у підготовці рацпропозицій, впровадженні досягнень медичної науки, передового досвіду і організації праці, готують статті для публікацій в місцеву та галузеву пресу. Лікарі відділення залучаються Міністерством охорони здоров'я України до роботи у складі робочих груп з підготовки нормативних документів.

За всю історію роботи відділення проліковано загальною кількістю 5923 новонароджених дітей з важкими порушеннями систем життєзабезпечення. Із року в рік збільшується кількість дітей, що перебували на ШВЛ.



Важливим розділом роботи відділення є забезпечення інфекційного контролю. У відділенні облаштовані місця для миття рук з розрахунку 1 місце на 2 реанімаційні місця. Для обробки рук використовуються в достатній кількості мило, сучасні антисептичні засоби (спирт, стериліум, АХД-2000 тощо). Для виконання маніпуляцій застосовуються стерильні та нестерильні рукавички. Проводиться мікробіологічний моніторинг посівів від дітей та навколишнього середовища, результати якого постійно аналізуються. Ведуться всі затвердженні форми медичної документації згідно регламентуючих наказів.



Пацієнти відділення забезпечуються:

Консультаціями невролога, офтальмолога, хірурга, нейрохірурга, кардіолога, сурдолога з проведенням апаратного аудіоскрінінгу, генетика з визначенням маркерів генетичної патології та інших вузьких спеціалістів.

1. Рентгенологічними та ультразвуковими обстеженням. При потребі проводиться томографічне обстеження за межами лікарні при анестезіологічному забезпеченні.
2. Повним клініко-лабораторним обстеженням: загальноклінічним, біохімічним, імунологічним, бактеріологічним та вірусологічним.
3. Ендоскопічним обстеженням.
4. Функціональними методами обстеження.

У відділенні постійно ведеться робота по впровадженню сучасних неонатальних технологій, у тому числі, сучасних пріоритетів «гуманної неонатології».

З метою покращення виходжування новонароджених постійно вдосконалюється лікувально-охоронний режим:

- створення оптимального температурного режиму;
- створення оптимальної вологості;
- адекватне освітлювання з індивідуальними світильниками, нічною перервою для вироблення циркадних ритмів;
- шумоізоляція;
- мінімізація вібрації;
- спеціальні ортопедичні укладки;
- використання аудіотерапії для оптимального розвитку головного мозку.

Керівництвом відділення проводиться аналіз виникаючих ситуацій або завдань, які постають перед службою, розробляються та впроваджуються в роботу відповідні заходи щодо покращення надання допомоги новонародженим в масштабі реального часу як на рівні лікарні, так і в цілому по області.

На даний час відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених є практичною базою для підготовки молодших медичних спеціалістів, лікарів Житомирської області. Проводяться теоретично-практичні семінари по наданню невідкладної допомоги новонародженим, постійно діє обласне товариство неонатологів, проходять курси інформації та стажування на робочому місці у відділеннях неонатального профілю обласної дитячої лікарні.



Школа неонатолога

З метою покращення надання допомоги у відділенні застосовуються сучасні інноваційні технології:

1. Використання сучасних технологій вентиляції легень в лікуванні дихальної недостатності, включаючи традиційну ШВЛ, ВЧО, СРАР, nСРАР.
2. Використання активного дренажу при лікуванні пневмотораксів у новонароджених.
3. Використання сурфактантів для профілактики та лікування СДР.

4. Використання різних способів введення сурфактантів, включаючи методики InSurE, MIST.
 5. Інфузійна терапія із забезпеченням сучасної гемодинамічної підтримки відповідно до захворювання та стану дитини.
 6. Специфічна антибіотикотерапія, імунозамісна терапія, використання кровозамісних препаратів.
 7. Використання транексаму з метою лікування та профілактики кровотеч у новонароджених.
 8. Застосування еритропоетинів в комплексній терапії ранньої анемії недоношених та у дітей, що перенесли важку гемолітичну хворобу новонародженого.
 9. Використання препаратів заліза в комплексній профілактиці ранньої анемії недоношених.
 10. Лікувальне парентеральне та ентеральне харчування.
 11. Застосування пробіотиків, зокрема пробіотика Симбітер, для профілактики та корекції мікробіоценозу у новонароджених.
 12. Впровадження Транспортного протоколу транспортування новонароджених дітей з вадами розвитку, яким необхідна термінова корекція.
 13. Впровадження Протоколів, затверджених МОЗ України по наданню допомоги новонародженим.
 14. Проведення спеціалізованої хірургічної та нейрохірургічної корекції, включаючи застосування найсучаснішого обладнання в операційній із забезпеченням повного моніторингу показників життєдіяльності дитини.
 15. Розробка і впровадження протоколів обстеження та лікування на рівні області.
 16. Розробка та впровадження Протоколу болю у новонароджених, як на рівні відділень неонатального профілю обласної дитячої лікарні, так і у відділеннях й палатах для новонароджених у ЛПЗ області.
 17. Впровадження сучасних стандартів інфекційного контролю.
 18. Програма грудного вигодовування.
 19. Залучення батьків до виходжування новонароджених у критичних станах та з особливими потребами виходжування.
 20. Використання сучасних комп'ютерних технологій для ведення медичної документації, отримання та передачі інформації.
 21. Забезпечення комунікаційного зв'язку як із персоналом відділення, так і з фахівцями інших закладів, за рахунок мобільного телефону відділення загального користування.
 22. Впровадження вищевказаних заходів за роки роботи дали змогу значно покращити показники виживання по відділенню: 1993 рік – 78,6%, 2011 рік – 93,3%; виживання серед транспортованих виїзною бригадою: 1993 рік – 74%, 2011 рік – 93,8%. Протягом останніх трьох років жодна дитина не померла в день поступлення, на відміну від попередніх років, коли в різні роки цей показник складав від 40% до 2,7%.
- Таким чином, при поєднанні бажання та кропіткої щоденної роботи колективу відділення, цілеспрямованого керівництва головного лікаря, суттєвої підтримки з боку обласної державної адміністрації, обласної ради та Управління охорони здоров'я, протягом 20 років у відділенні створена потужна лікувальна база з широкими можливостями надання різних видів медичної допомоги новонародженим у критичних станах; навчальна база підготовки медичних кадрів для роботи у відділеннях (палатах) для новонароджених; організаційно-методична база по керівництву, координації та відпрацювання рішень з питань підвищення якості надання медичної допомоги новонародженим на всіх рівнях її надання в області.
- Із року в рік, колектив відділення, не зупиняючись на досягнутому, постійно вдосконалює свою професійну майстерність, ставить перед собою нові завдання і завжди готовий прийти на допомогу будь-якому малюку в області.

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»

Розділи журналу:

- Досвід організації неонатальної та перинатальної допомоги в Україні.
- Результати дисертаційних та науково – дослідних робіт:
 - Неонатологія
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених
 - Неонатальна хірургія
 - Перинатальна медицина
 - Клінічна фармакологія
 - Патофізіологія
 - Патоморфологія
- Клінічні лекції
- Оглядові статті
- Новини доказової медицини
- Дискусійний клуб
- Випадки з практики
- Рекомендації для впровадження у практику: методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи.
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються на наступне півріччя).
- Післядипломна освіта лікарів
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом 6-8 сторінок, оглядові – до 10-15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інших матеріалів (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 6,0 і вище. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Текст роботи друкується на паперовому носії формату А4 у 2-х примірниках. Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірена круглою печаткою;
- експертний висновок про можливість публікації матеріалів у ЗМІ,
- висновок з біоетичної експертизи,
- дані про авторів: ПІБ, наукова ступінь, вчене звання, місце роботи, посада, контактний телефон, E-mail та адреса для листування.;
- кольорове фото кожного автора розміром 3 x 4 см на електронному носії

Матеріал статті подається також на електронному носії на CDR диску за стандартом IBM в редакторі Word версії 6,0 і вище. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронну версію на наявність комп'ютерних вірусів.

СТРУКТУРА СТАТТІ

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), та ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті, назву установи (кафедри, лабораторії), де виконана робота, місто, країну..
2. Резюме: обсягом до 10-15 рядків (кожне) українською, російською та англійською мовами (назва статті, автори, назва закладу, резюме). Тексти резюме повинні бути автентичними.
3. Ключові слова: українською, російською та англійською мовами.

4. Текст статті повинен мати наступні розділи:

- при викладенні результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);
- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до викладання матеріалу), заключна частина;
- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;
- випадки з практики – авторське рішення. викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, рисунки та фотографії подаються на окремих аркушах; їх місцезнаходження у статті повинно бути відмічено на полях; їх кількість повинна бути мінімальною (не більше трьох) та відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується зверху справа; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку., на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. В підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з вказанням країни.

6. Літературні посилання вказуються в тексті у квадратних дужках, номер публікації – згідно списку літератури. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Кількість цитованої літератури в оригінальних статтях не повинна перевищувати 10 літературних джерел, в лекційних та оглядових – 50 літературних джерел.

Список оформляється згідно вимог державного стандарту, друкується на окремому аркуші через 1,5 інтервали в алфавітному порядку (спочатку вітчизняні, потім зарубіжні автори) або в порядку посилань у тексті. Роботи вітчизняних авторів, що надруковані і іноземній літературі, розміщуються серед іноземних джерел.

7. Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично.

8. Неприпустимо надсилати до редакції роботи, які були вже надруковані або направлені для публікації і інші видання.

Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання (можливо надсилання виправленої статті по E-mail). Повернення статті у більш пізні терміни змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам, примірник залишається в архіві редакції.

Після виходу журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник безкоштовно поштовим перевідом.

МАТЕРІАЛИ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В ЖУРНАЛІ НАДСИЛАТИ ЗА АДРЕСОЮ:

Д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

Листування з питань видавничої діяльності:

E-mail: godovanets.yul@yandex.ru; neonatology@bsmu.edu.ua

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

Редакційний відділ

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

Адреса: вул. Ново-Дарницька, 15/1-а, кв. 36, м. Київ, 02099

Фактична адреса: м. Київ, вул. Нагорна 25-27, оф. 803. код ЄДРПОУ 37905676, № свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПІН 379056726511

Контактний телефон: 044-3313822

e-mail: d_vita@list.ru

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

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

Вартість передплати на 2012 рік – 172 грн. 90 коп.

Передплата на 2012 рік проводиться через редакційний відділ журналу.

Відповідальний редактор – О.С. Годованець
Технічний редактор випуску – А.Г. Бабінцева
Коректор – Т.С. Стахова
Редагування англійського тексту – Д.Ю. Нечитайло
Дизайн обкладинки, комп'ютерна верстка – О.Ю. Воронцов
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу
правовласників

Підписано до друку 15.06.2012. Формат 60х90 / 8. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.
Обл. – вид. арк. 6,83. Ум. – друк. арк. 10,46.
Тираж 1000 пр. Зам. №90-2012.
Віддруковано СПД Лівак У.М. Реєстр № ІФ-28.
58018, м. Чернівці, вул. Головна 246 / 302. Тел.: 543474

Видавництво БДМУ
Свідоцтво державного реєстру
Серія ДК, №2610 від 12.09.2006 р.