



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал
Видається з 2011 р.

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

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

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
medical scientific journal

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

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

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

Заступники головного редактора:

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

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

Наукові консультанти:

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

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

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

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

Шуцько Є.С. – 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 – **Горovenко Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор

клінічна фармакологія, патофізіологія – **Ципкув 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

УДК: 616-053.31:618.3:616. 98

*Т.К. Знаменська**,
*Л.І. Шевченко**, *О.О. Лошак**,
*А.О. Писарєв**, *Л.В. Язикова***,
*Т.В. Петрицюк**

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
 НАМН України» (м. Київ, Україна)*,
 Ужгородський Національний Університет
 (м. Ужгород, Україна)**

Ключові слова: новонароджений, бактеріально-вірусна мікст-інфекція, внутрішньоутробне інфікування, протеплазид.

Резюме. У статті представлено результати застосування препарату "Протеплазид" ("Екофарм", Україна) у 40 новонароджених від матерів із бактеріально-вірусною мікст-інфекцією. Отримані дані довели, що Протеплазид є ефективним засобом у лікуванні внутрішньоутробної інфекції у новонароджених. Призначення його разом із стандартною терапією сприяє зменшенню тривалості перебування немовлят в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених та зниженню тривалості проведення інвазивної штучної вентиляції легень, зменшенню ускладнень з боку центральної нервової системи.

Вступ

На сьогодні найбільш вивченими інфекціями у вагітних, плодів та новонароджених є бактеріальні інфекції, вірусні TORCH-інфекції та інфекції, що передаються статевим шляхом [1, 2, 3].

Інфекційно-запальні захворювання статевих органів у вагітних викликає велика кількість бактерій і вірусів. Найбільш часто, поряд з гонококами, трихомонадами, хламідіями виявляються умовно-патогенні анаеробні мікроорганізми – бактероїди, пептококи, пептострептококи, фузобактерії, вейблонели, представники кишкової мікрофлори родини Enterobacteriaceae. Проте дедалі частіше поєднання вірусних інфекцій з бактеріальними (бактеріально-вірусні мікст-інфекції) характеризується тим, що етіологічним фактором є не один окремо взятий збудник, а їх асоціація з характерними тільки їй біологічними властивостями [4].

За даними деяких авторів мікст-форми виявляються в 52% випадків серед популяції вагітних з запальними захворюваннями геніталій, з них більше третини (34,3%) мають поєднання 3-х та більше збудників. Уреа-, мікоплазми, гарднерели, хламідії, трихомонади практично не зустрічались в якості монозбудників запальних захворювань геніталій, а, як правило, входять до складних мікробних асоціацій. Такі порушення в системі мати-плацента-плід призводять до зростання частоти внутрішньо-

утробної інфекції у новонароджених [5, 6, 7].

Клінічні прояви внутрішньоутробних інфекцій залежать від виду та вірулентності збудника, шляхів проникнення інфекції до плода, імунологічної реактивності вагітної жінки, строку гестації на момент первинного проникнення збудника [7]. Інфікування на перших тижнях вагітності призводить до загибелі плода, або виникнення складних вад розвитку, а інфікування на III триместрі – до народження дитини з ознаками вродженої інфекції. При цьому внутрішньоутробні інфекції часто є причиною гіпоксично-геморагічних уражень головного мозку, та, в більшості випадків, ЦНС новонароджених втягується в патологічний процес у вигляді загальної неспецифічної реакції, як прояв інфекційного токсикозу [7,8]. У важких випадках генералізована інфекція призводить до дисемінованих уражень мозку, печінки, легень та розвитку поліорганної недостатності.

Значні перинатальні втрати, вірогідність стійких резидуальних явищ внаслідок перенесеної внутрішньоутробної інфекції з подальшою інвалідизацією та невизначеність у доцільності і термінах проведення досить токсичної противірусної хіміотерапії спонукають до пошуку ефективних методів лікування цієї патології [9,10].

Виходячи з того положення, що в більшості хворих знижені показники імунітету, вимогою до лікувальних заходів, крім клінічної

ефективності, повинна бути достатня імунomodуюча дія.

За таких обставин препаратом вибору є «Протефлазид», який має протівірусний ефект та низьку токсичність [10].

Мета дослідження

Оцінити ефективність застосування сучасного протівірусного препарату «Протефлазид» для лікування внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією.

Матеріали і методи

У динаміці раннього неонатального періоду комплексно обстежено 80 новонароджених з клінічними проявами внутрішньоутробної інфекції від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією – основна група, та 30 ново-

народжених від здорових матерів, які склали контрольну групу.

Проводились патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження плаценти, аналіз перебігу раннього неонатального періоду з урахуванням особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів, нейросонографічні обстеження новонароджених.

Результати та їх обговорення

За результатами наших досліджень у жінок з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією спостерігалась висока частота ускладнень вагітності (плацентарна недостатність мала місце у 49% випадків, загроза переривання вагітності – у 28%, дистрес плода під час вагітності зареєстровано у 15%, гестози – 14%, багатоводдя – 16%, маловоддя – 7%) (рис.1).

У жінок основної групи реєструвалась ви-

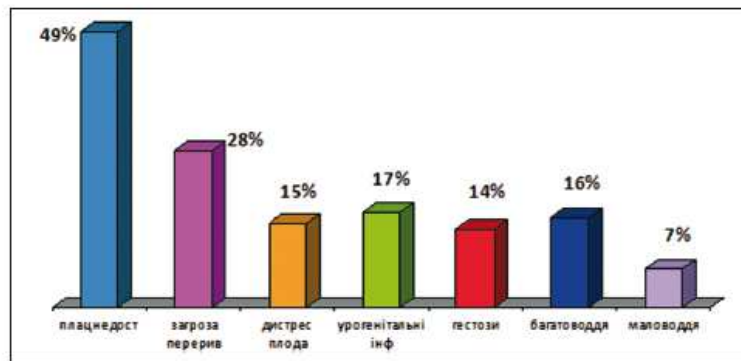


Рис 1. Частота ускладнень вагітності у пацієнок з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією

сока частота ускладнень в пологах: у 64% випадків діти народились в стані асфіксії різного ступеню тяжкості та потребували проведення первинної реанімації в пологовій залі, перед-

часне відходження навколоплідних вод мало місце у 23%, аномалії пологової діяльності спостерігались у 17%, гострий дистрес плода, що вимагав оперативних втручань – 12% (рис.2).

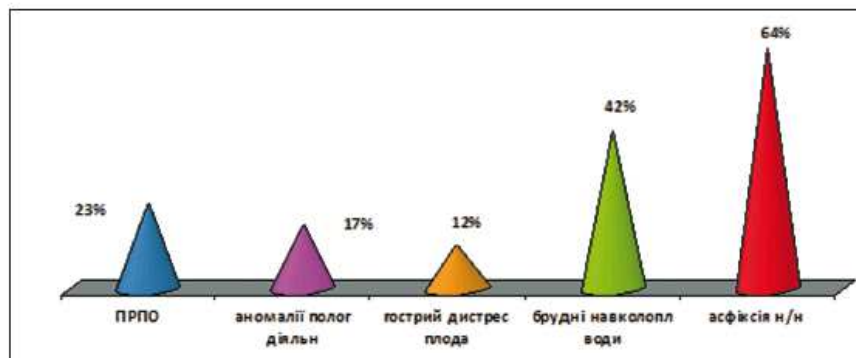


Рис 2. Частота ускладнень пологів у жінок з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією

В результаті наших досліджень виявлені специфічні зміни плаценти, які й обумовлюють порушення гомеостазу новонароджених від інфікованих матерів. При патоморфологічному дослідженні плаценти діагностувались дрібні, вогнищеві ущільнення (amniopododum), поява яких є прогностично несприятливою ознакою; порушення диференціації тканин плаценти, плацентарної циркуляції на фоні запальних змін у вигляді амніоніту оболонки та хоріонічної пластинки плаценти, васкуліту опорних ворсин та судин пуповини. Найбільш суттєві порушення встановлені при асоціації кількох вірусів.

Гістохімічно виявлена висока експресія мезенхімального фактору Vimentin в структурах плаценти (стромі та ендотелії судин), яка є підтвердженням того, що плацентарна недостатність при TORCH-інфекціях обумовлена продуктивними судинно-клітинними реакціями в стромі ворсин на дію інфекції.

При імуногістохімічному дослідженні прозапального цитокіну інтерлейкіну-6, який бере участь в реалізації імунної відповіді і запальній реакції, встановлено, що у 80% плацент відмічається виразна реакція з рівнем експресії 2-3

бали та розповсюдженістю 2-3 бали, спостерігалася в стромі ворсин, помірна (2 бали) – в ендотелії судин. У плацентах жінок контрольної групи реакція на інтерлейкін-6 була відсутня.

Виявлені зміни плацентарного комплексу обумовили порушення стану новонароджених. Отже, характерні бактеріально-вірусної мікст-інфекції зміни в плаценті можуть бути прогностичною ознакою порушень стану немовлят.

Нами виявлено високу частоту неврологічних порушень (86,3%) у дітей від матерів з інфекцією (рис.3). Неонатальна жовтяниця мала місце у 77,5% новонароджених від інфікованих матерів та у 23,3% дітей контрольної групи (у немовлят від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією жовтяниця потребувала фототерапії, протікала з високими цифрами білірубінемії та мала затяжний характер). Усі новонароджені основної групи перебували у відділенні інтенсивної терапії: 75% з них мали дихальні розлади (30% - потребували штучної вентиляції легень), у 20% дітей цієї групи діагностовано вроджену пневмонію, у 13% розвинувся синдром загальної системної відповіді (СЗСВ), у 6,25% діагностовано менінгіт, у 36,25% - геморагічні розлади.

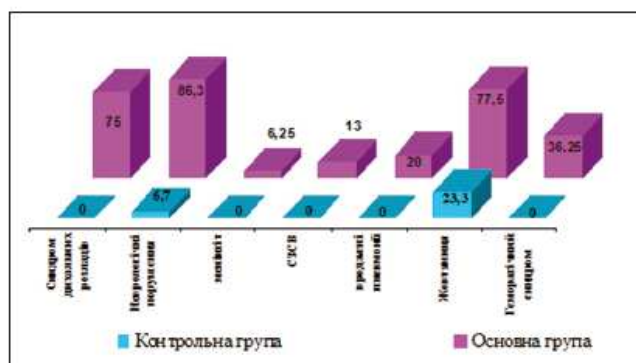


Рис 3. Частота ускладнень перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією (%)

Ускладнення вагітності та пологів у жінок з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією сприяли високій частоті патологічних змін в структурах головного мозку у немовлят даної групи, що визначались під час нейросонографічного дослідження (рис.4).

В нейросонографічній картині у новонароджених основної групи відмічались перинтравентрикулярні крововиливи різного ступеню тяжкості, більше ніж у половини з них діагностувався вазогенний набряк головного мозку, кісти судинних сплетінь (СС) спостерігались у 28,75% дітей від матерів з інфекцією.

Поряд з гіпоксично-ішемічними уражен-

нями головного мозку при НСГ у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією виявлені в паренхімі головного мозку ехопозитивні включення - лентикулостріарна васкулопатія (ЛСВП), що може свідчити про наявність вогнищ запальної інфільтрації внаслідок внутрішньоутробного інфікування.

Виявлені клінічні та нейросонографічні ознаки гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС можуть свідчити не тільки про безпосередній вплив бактеріально-вірусної мікст-інфекції на стан нервової системи, а також про комплексну дію на розвиток хронічної та гострої



Рис 4. Частота структурних порушень, виявлених при НСГ (%)

перинатальної асфіксії у новонароджених, несприятливих факторів антенатального та інтранатального періоду (плацентарна недостатність, преєклампсія, анемія вагітних, загроза переривання вагітності).

З метою оцінки ефективності запропонованого лікування новонароджені від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією були розподілені на дві групи: I групу склали 40 немовлят, які отримували загальноприйняте лікування (відповідно до протоколів, затверджених наказами МОЗ України), II групу – новонароджені, яким окрім стандартної терапії призначався препарат “Протефлазид” (“Екофарм”, Україна, реєстраційний номер Р.02.01/02777), який містить у своєму складі флавоноїдні глікозиди злаків, має вірусостатичні властивості (за рахунок інгібування вірусоспецифічних ферментів – тімідинкінази та ДНК-полімерази), інтерфероногенну та антиоксидантну активність. Препарат призначався на протязі 4 тижнів: на 1-му тижні – по 1 краплі 3 рази на добу; на 2-4-му – по 2 краплі 3 рази на добу.

Запропоноване нами включення до ліку-

вального комплексу специфічного препарату “Протефлазид” сприяло достовірному зменшенню тривалості перебування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії (17,5±0,5 дів у новонароджених I групи та 13,4±0,3 дів у немовлят II групи), тривалість штучної вентиляції легень була значно меншою у дітей II групи (8,4±0,3 дів проти 11,2±0,2 дів у малюків, що отримували лише стандартне лікування).

Під впливом лікування з протефлазидом відмічено тенденцію до швидкого зникнення жовтяниці. Наприкінці першого місяця життя її частота становила: у дітей II групи – 7,5%, I групи – 12,5%. У дітей контрольної групи наприкінці першого місяця життя жовтяниці не зафіксовано.

У новонароджених з проявами внутрішньо-утробної інфекції на 3 тижні життя при проведеному нейросонографічному дослідженні визначалися ознаки вентрикулоділятації (підвищення значень шлуночкового індексу та показників вентрикулометрії), що свідчить про порушення гемоліквородинаміки. Але у групі дітей, що отримували окрім базисної терапії протефлазид, вищезгадані показники були нижчими, ніж у I групі (табл. 1).

Таблиця 1

Показники нейросонографії обстежених новонароджених на 3 тиждень життя

Групи обстежених новонароджених	Шлуночковий індекс, %	Ширина III шлуночка, мм	Глибина тіл бокових шлуночків у парасагітальному скані, мм	Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка, мм
I (n = 40)	28,91±0,27	4,05±0,35	5,36±0,31	7,81±0,41
II (n = 40)	(23,04±0,25)*	(3,01±0,31)*	(4,11±0,3)*	(6,81±0,4)*
Контрольна (n = 30)	21,04±0,24	2,31±0,31	3,69±0,36	5,47±0,17

Примітка : * достовірність вірогідна з контрольною групою (p < 0.005)

Міжшлуночкова асиметрія спостерігалась рідше у новонароджених II групи. Достовірно меншою була ширина судинних сплетінь у дітей, що отримували запропоноване нами лікування. Нижчою була частота перивентрикулярної лейкомаляції у новонароджених II групи.

Щодо доплерографічного обстеження немовлят на 3 тижні життя – спостерігалось більш інтенсивне покращання мозкової гемодинаміки у новонароджених II групи: достовірно вищі показники швидкості кровотоку (табл.2), зниження пульсового та резистентного індексів ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники доплерометрії у басейні середньої мозкової артерії у новонароджених на 3 тижень життя

Групи обстежених новонароджених	Максимальна швидкість кровотоку, м/с	Мінімальна швидкість кровотоку, м/с	Пульсовий індекс	Резистентний індекс
I (n = 40)	0,54 ± 0,02	0,29 ± 0,03	1,507 ± 0,02	0,832 ± 0,03
II (n = 40)	(0,62 ± 0,02)*	(0,37 ± 0,03)*	(1,403 ± 0,02)*	(0,709 ± 0,04)*
Контроль на (n = 30)	0,68 ± 0,03	0,40 ± 0,02	1,332 ± 0,08	0,683 ± 0,04

Примітка : * достовірність вірогідна з контрольною групою ($p < 0.005$)

Отже, нейросонографічне дослідження структур головного мозку та доплерометричне дослідження стану мозкової гемодинаміки підтверджують високу ефективність лікування внутрішньоутробної інфекції з включенням протезлазиду.

Висновки

Отримані результати свідчать про ефективність препарату “Протезлазид” у комплексній терапії дітей з внутрішньоутробною інфекцією, що проявляється як у позитивній динаміці

з боку клінічних симптомів захворювань, так і у зменшенні тривалості перебування немовлят в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених та зниження тривалості проведення інвазивної штучної вентиляції легень, що призводить до зменшення економічних витрат на лікування даної категорії пацієнтів.

Нейросонографічне дослідження структур головного мозку та доплерометричне дослідження стану мозкової гемодинаміки підтверджують високу ефективність лікування внутрішньоутробної інфекції з включенням протезлазиду.

Література

1. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика [Текст] / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, М.Ю. Корнева, А.В. Чебуркин // Лечащий врач. – 2005. – № 8. – С. 45-49.
2. Екимова Е.В. Некоторые инфекции TORCH-комплекса (обзор литературы) / Е.В. Екимова, С.М. Муллабаева, М.Л. Алексеева // Проблемы репродукции. – 2007. – № 4. – С. 12-20.
3. Знаменська Т.К. Патогенез розвитку ускладнень у новонароджених від матерів з TORCH-інфекцією/ Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко, Н.В. Коничева// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II - №1(3). – С. 22 – 25.
4. Антонов О.В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей (обзор)/ О.В. Антонов, И.В. Антонова, О.В. Добаш // Детские инфекции. – 2005. – Т.4. - №2. – С. 64 – 66.
5. Знаменська Т.К. Патоморфологічні особливості внутрішніх органів новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів./ Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник, О.А. Журавель, Т.М. Луценко, Т.В. Дзядзик// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I - №2. – С. 118–119.
6. Заплатников А.Л. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // А.Л. Заплатников, М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина и др. // Рус. мед. журн. – 2005. – № 13. – с. 45-47.
7. Могилевкина И.А. Перинатальные инфекции (научно-доказательные подходы к оказанию помощи) [Текст] / И.А. Могилевкина, Н.В. Гребельная, Н.Я. Жилка // Мистецтво лікування. – 2006. – № 5-7. – С. 35-38.
8. Основы перинатологии [Текст]: учебник / Под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 2-е изд., перераб. и доп. – 576 с.
9. Гриноу А. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции [Текст] / Гриноу А., Осборн Д., Сазерленд Ш. – М.: Медицина, 2000. – 287 с.
10. Знаменська Т.К. Особливості імунної відповіді у новонароджених з вродженою пневмонією./ Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник, В.О. Счастлива// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II - №2(4). – С. 18–22.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ
С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМИ
МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ

Т.К.Знаменская, Л.И. Шевченко*, О.А. Лошак*,
А.А. Писарев*, Л.В. Языкова**, Т.В. Петрыцюк**

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

Резюме. У статье представлены результаты применения препарата «Протефлазид» («Экофарм», Украина) у 40 новорожденных от матерей с бактериально-вирусной микст-инфекцией. Полученные данные доказали, что Протефлазид эффективен в лечении внутриутробной инфекции у новорожденных. Применение его вместе со стандартной терапией способствует уменьшению продолжительности пребывания детей в условиях отделений интенсивной терапии и снижению продолжительности проведения инвазивной искусственной вентиляции легких, снижению осложнений со стороны центральной нервной системы.

Ключевые слова: пбактериально-вирусная микст-инфекция, внутриутробное инфицирование, протефлазид.

NEW WAYS OF TREATMENT
OF PERINATAL INFECTION IN NEWBORN
FROM MOTHERS
WITH BACTERIAL-VIRAL
MIXT-INFECTIONS

T.K. Znamenskaya, L.I. Shevchenko*, O.O. Loshak*,
A. O. Pysariev*, L.V. Yazikova**, T.V. Petritsuyk**

Si "Institute of Pediatrics, Obstetrics &
Gynecology NAMS of Ukraine"(Kiev, Ukraine)*
Uzhgorod National University,
(Uzhgorod, Ukraine)**

Summary. The results of application of medicine "Proteflazid" ("Ekofarm", Ukraine) in 40 newborn from mothers with a bacterial-viral mixt-infection are presented. Proteflazid is an effective means in treatment of perinatal infections in newborns. Setting of it both with standard therapy assists to reduce the duration of infant's stay in NICU, to cut terms of lungs artificial ventilation and to decrease of complications from the side of the central nervous system.

Keywords: newborns, bacterial-viral mixt-infection, perinatal infection, Proteflazid.