

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-14

УДК: 616.98:578.825.13-053.2:612.57

ДЕЯКІ ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Булат Л.М., Пупа Л.В., Лисунець О.В., Курець О.О., Гилюк О.Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: d.tryfiak@gmail.com

Статтю отримано 27 вересня 2019 р.; прийнято до друку 30 жовтня 2019 р.

Анотація. Захисні сили новонароджених, які народилися передчасно, з малою масою тіла в умовах інфікування, не здатні до адекватного реагування. Метою нашого дослідження було вивчення деяких особливостей недоношених дітей з малою масою тіла при народженні на тлі внутрішньоутробного інфікування. Першу групу становили 67 історій недоношених дітей, що народилися із малою масою тіла (ММТ) від 1500 до 2500 г і терміном гестації 32-35 тижнів. (середній термін гестації - 34 ± 2 тижні). Виявлено, що особливістю температурного гомеостазу дітей I групи є встановлення та підтримання температурного градієнта, тобто різниці між центральною і периферичними температурами, який у віці 6-7 днів становив від $1,1^{\circ}\text{C}$ до $1,5^{\circ}\text{C}$. Встановлено, що динаміка температурного градієнта в неонатальному періоді дуже часто залежала від наявності перинатальної патології, а саме гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Охарактеризовано закономірності температурного гомеостазу у дітей другої групи, які становили 27 новонароджених з терміном гестації 38-40 тижнів гестації, вагою при народженні 2600-3200 г без клініки дихальних розладів та неврологічної симптоматики. На 4-5 добу після народження ці діти були виписані додому під спостереження сімейного лікаря. У дітей II групи, які через 1,5-2,5 місяці потрапили у відділення патології новонароджених з діагнозом ГРВІ: гострий ринофарингіт або бронхіт, температурний градієнт становив від $2,1^{\circ}\text{C}$ до $3,5^{\circ}\text{C}$. У дітей спостерігалось підвищення центральної температури або зниження периферичної температури. З'ясовано, що при ефективному застосуванні лікування на 4-6 добу температурний градієнт був завжди постійним і становив $1,5^{\circ}\text{C}$ до $1,7^{\circ}\text{C}$. Для виявлення причини захворювання в I-й та II-й групі проводили дослідження крові, слизу із зіву та носа, виділень із трахеї. Для цього використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЦР), імуноферментний аналіз (ІФА) та бактеріологічні методи дослідження. Оцінено вплив внутрішньоутробної інфекції, заселення патогенною мікрофлорою кишківника, враховано низьку оцінку за шкалою Апгар на 1 та 5, наявність дихальних розладів, гіпорексії, зменшення тимусу, лейкоцитозу більше 10 тис., лейкопенії менше 4 тис., нейтрофіліоз із зсувом вліво, які є дуже небезпечними для недоношених дітей і потребують дихальної підтримки, заселення кишківника біфідумбактеріями та застосування імунокорегуючої терапії (веноімуно у дозі 0,4 мл/кг через день протягом 3-5 днів), що дає хороші результати з виходження недоношених новонароджених.

Ключові слова: недоношені новонароджені, внутрішньоутробна інфекція, температурна адаптація.

Вступ

На сьогодні відомо, що в перші дні після народження дитини, дуже важкі інфекційні захворювання перебігають без лихоманки як у недоношених дітей, так і у новонароджених дітей. Це пояснюється тим, що центральні механізми терморегуляції у недоношених дітей незрілі, а терморекцептори не чутливі до ендогенних пірогенних речовин, хоча і лейкоцити недоношених новонароджених дітей можуть виробляти ендогенні пірогени [1, 3]. У доношених новонароджених дітей це не пов'язано з незрілістю центра терморегуляції, скоріше всього свідчить про попередню сенсibiliзацію організму дитини [18, 27, 32]. Треба відмітити, що у недоношених та у доношених дітей до 6 місяців підвищення температури тіла відбувається за рахунок нетремтячого термогенезу, а більш старших дітей - тремтячого термогенезу [1]. У недоношених і доношених новонароджених утворення тепла відбувається шляхом окислення бурої жирової тканини, яка багата на кровеносні судини та симпатичні нервові волокна. Ця тканина знаходиться навколо сонних артерій, між лопатками. Охолоджувати ці місця не можна, а особливо у недоношених дітей, тому що у них її дуже мало і відбувається рефлекторна втрата, а це небезпечно і як наслідок виникає гіпервентиля-

ція, синюшність шкіри і слизових оболонок, метаболічний та респіраторний ацидоз, порушення згортання крові, лівошлуночкова серцева недостатність, яка переходить у фібриляцію шлуночків, асистолію [17, 25, 29].

Захисні сили новонароджених з малою масою тіла в умовах інфікування не здатні до адекватного реагування [2], що призводить до розвитку важких форм внутрішньоутробної інфекції (ВУІ), хронізації процесу або персистенції інфекції [20, 26, 28]. Імунна депресія як у недоношених дітей, так і у новонароджених дітей зберігається протягом 6 місяців і більше, є основою для формування запальних реакцій [19, 30, 32]. Цьому сприяють функціональна незрілість лейкоцитів і відповідно недостатнє виділення ендогенних пірогенів, недостатнє формування імунної відповіді [16, 31]. Саме дисбаланс між про- і протизапальними цитокінами на фоні високого антигенного навантаження та виснаження процесів імунорегуляції призводить до зриву адаптації, початку системного запалення [14, 15]. Саме тому у цих дітей не спостерігається підвищеної температури тіла, а якщо вона є - то це вказує на дуже серйозні захворювання і потребує негайного обстеження та встановлення причини.

Метою нашого дослідження було вивчення деяких особливостей недоношених дітей з малою масою тіла при народженні на тлі внутрішньоутробного інфікування.

Матеріали та методи

Було опитано батьків та проаналізовано 30 історій недоношених дітей, що народилися з малою масою тіла (ММТ) від 1500 до 2500 г і терміном гестації 32-35 тижнів. При цьому, середній термін гестації становив 34 ± 2 тижні [4]. Усі ці немовлята перебували у перинатальному центрі та у відділенні автології новонароджених і становили 1 групу (основна група). Серед них у 14 (46,8%) були клінічні пара-клінічні ознаки дихальної недостатності, оцінка за шкалою Апгар 5-6 балів на 5 хвилині після народження. У них була відсутня адекватна відповідь на оксигенотерапію і тому потрібно було проведення додаткової вентиляції легень. Слід зазначити, що у цих дітей спостерігалась неврологічна симптоматика (синдром пригнічення або збудження нервової системи, підвищена судомна готовність, дрижання). Крім цього, новонароджені з ММТ мали морфо-функціональні ознаки незрілості. Цю клінічну картину відразу після народження розцінювали як наслідок перенесення немовлятами хронічної гіпоксії внаслідок внутрішньоутробної інфекції.

Другу групу становили 27 новонароджених з терміном гестації 38-40 тижнів гестації, вагою при народженні 2600-3200 г і у них не було клініки дихальних розладів та неврологічної симптоматики. На 4-5 добу після народження ці діти були виписані додому під спостереження сімейного лікаря. Через 1,5-2,5 місяці госпіталізовані у відділення патології новонароджених з діагнозом ГРВІ гострий ринофарингіт або бронхіт.

Проводили дослідження крові, дослідження слизу із зіву та носа, виділень із трахеї. Для цього використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЦР), імуноферментний аналіз (ІФА) та бактеріологічні методи дослідження [13].

Результати

Особливістю температурного гомеостазу дітей I групи, а саме - недоношених новонароджених в неонатальному періоді є встановлення та підтримання температурного градієнта, тобто різниці між центральною і периферичними температурами. Цей показник у недоношених дітей у віці 6-7 днів становив від $1,1^{\circ}\text{C}$ до $1,5^{\circ}\text{C}$. Динаміка температурного градієнта в неонатальному періоді дуже часто залежала від наявності перинатальної патології, а саме гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС. Використовуючи цей показник, ми оптимально забезпечили достатню постнатальну адаптацію всіх дітей, за якими спостерігали.

У дітей II групи, які поступила через 1,5-2,5 місяці у відділення патології новонароджених з діагнозом ГРВІ гострий ринофарингіт або бронхіт, температурний градієнт був значно вищим і становив від $2,1^{\circ}\text{C}$ до $3,5^{\circ}\text{C}$.

Нерідко у цих дітей спостерігалось підвищення центральної температури або зниження периферичної температури. При ефективному застосуванні лікування на 4-6 добу температурний градієнт був завжди постійним і становив $1,5^{\circ}\text{C}$ до $1,7^{\circ}\text{C}$. Використовуючи цей показник можна передбачити ефективність проведеного лікування та оптимально забезпечити достатню адаптацію температурного гомеостазу в періоді одужання.

Результати ПЦР, ІФА та бактеріологічні дослідження показали, що у дітей першої групи у 24 (80,0%) була підтверджена герпесвірусна інфекція, яка у 16 (53,3%) поєднувалась з бактеріальною інфекцією, у 19 (63,3%) - з цитомегаловірусною інфекцією та у 17 (56,6%) - з хламідійною інфекцією. При бактеріологічному дослідженні слизу із зіву та носа, пупкової ранки, виділень з бронхів та трахеї у недоношених дітей було виявлено *Staphylococcus aureus* - в 11 (36,6%), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus variances* - у 9 (30,0%), *Klebsiella pneumoniae* - у 7 (23,3%), гриби рода *Candida* - у 5 (16,6%).

За даними дослідження калу на дисбактеріоз у 1 групі було виявлено епідермальний та сапрофітний стафілокок у 5 (16,6%) дітей, у недоношених дітей з гіпоксично-ішемічними ураженнями ЦНС виявляли грам негативну флору у 17 (56,6%) дітей. У дітей 2 групи в основному спостерігалась біфідум флора або непатогенна кишкова паличка.

У всіх новонароджених першої та другої груп відмічались наступні клініко-діагностичні особливості: у новонароджених I групи були виявлені такі зміни у гемограмі: підвищення кількості еритроцитів більше 10 тис. - 16 (53,3%), гемоглобіну більше 150 г/л - 22 (73,5%), лейкоцитоз більше 10 тис. - 25 (83,3), лейкопенія менше 4 тис. - 5 (16,6%), нейтрофіліоз із зсувом вліво - 21 (70,0%), тромбоцитопенія 19 (63,34%). Біохімічні показники крові в цій групі: підвищення трансамінази та прямого і непрямого білірубіну - 27 (90,0%), гіпопротеїнемія - 20 (66,61%), позитивний С-реактивний білок - 14 (46,6%).

У дітей II групи були виявлені наступні зміни у гемограмі: підвищення кількості еритроцитів більше 10 тис. - 25 (92,59%), гемоглобіну більше 150 г/л - 2 (7,4%), лейкоцитоз більше 10 тис. - 19 (70,08%), лейкопенія менше 4 тис. - 1 (3,71%), нейтрофіліоз із зсувом вліво - 24 (88,8%), тромбоцитопенія 2 (7,4%). Біохімічні показники крові в цій групі: підвищення трансамінази та непрямого білірубіну - 2 (7,4%), гіпопротеїнемія - 1 (3,71%), позитивний С-реактивний білок - 27 (100%).

У недоношених новонароджених при ультразвуковому дослідженні головного мозку на 1-3 добу спостерігалися ознаки набряку головного мозку, які свідчили про дифузні ішемічні зміни і порушення мозкового кровообігу, спостерігалось звуження шлуночків мозку, підвищення ехогенності в перивентрикулярних ділянках, нечіткість візуалізації борозн та звинин головного мозку, а також розширення субарахноїдального простору за рахунок базальних цистерн. У 24 (80,0%) новонароджених, у яких спостерігалась помірна асфіксія вказані

нейросонографічні ознаки були більш виражені, а клінічно це проявлялося синдромом пригнічення нервової системи. У 13 (43,47%) новонароджених спостерігався гіпертензійно-гідроцефалічний синдром. Клінічно це проявлялося: в'ялістю, зниженням спонтанної активності та м'язового тону, гіпореклексією. Гіпертензійно-гідроцефальний синдром характеризувався збільшенням розмірів голови на 0,5-1 см порівняно з нормою, відкритим сагітальним швом та інколи вибуханням, симптомом Графе, горизонтальним ністагмом, м'язевою дистонією, порушеннями сну. У 16 (53,34%) були виявлені ехопозитивні вclusions, що свідчить про вогнищеві запальні інфільтрації та глибокі зміни в стінках церебральних судин, що може свідчити про внутрішньоутробну інфекцію.

Обговорення

У 22 (73,37%) недоношених новонароджених з клінічними та параклінічними ознаками дихальної недостатності спостерігалась наступна симптоматика: блідість слизових оболонок, пероральний та акроціаноз, кряхтіння при диханні, напруження та роздування крил носа, втягнення піддатливих ділянок грудної клітки, дихальна аритмія (апноє і тахіпноє - 80-90 дихань за хвилину), швидке наростання легенево-серцевої недостатності та токсикозу [5, 6, 7, 8, 9, 22, 23, 24].

У цих недоношених новонароджених спостерігалась тривала епітелізація пупкової ранки, ослабленість тонів серця, перевантаження правих відділів серця, напади від 1 до 2 пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії (частота серцевих скорочень 200-210 за хвилину), втрата ваги, порушення температурної регуляції (зміни кольору шкіри, "симптом білої плями", мармуровість шкіри), помірне збільшення печінки, у загальному аналізі сечі - протеїнурія, лейкоцити 10-11 у полі зору, а при ультразвуковому дослідженні серця - відкрите овальне вікно.

Ультразвукове дослідження тимусу у дітей, які народилися недоношеними, спостерігалась помірна гіперплазія за грудинної залози, об'єм залози становив 2,5 мл/кг. У 14 (46,6%) дітей, у яких внутрішньоутробна інфекція була виражена, спостерігалось зменшення тимусу до 1,8 мл/кг.

У дітей II групи при ультразвуковому дослідженні головного мозку у 3 (11,1%) було виявлено на 1-3 добу підвищення мозкового кровообігу. Дослідження за грудинної залози виявили суттєве збільшення, її об'єм становив від 3,5 до 4,0 мл/кг. Це обумовлено тим, що розмір тимусу збільшується під впливом антигенної стимуляції.

У схемі комплексного лікування у недоношених новонароджених I групи використовували наступні заходи:

- режим кювеза або реанімаційного столика, зміна положення тіла, санація інтубаційної трубки [7, 9, 23], зонда [8, 24], термометрія;
- респіраторна підтримка [10, 12];
- протівірусні препарати (зовіракс в/в 10 мг/кг кожні

8 год. протягом 8-10 діб);

- інфузійна терапія проводилася у складі білково-глюкозо-електролітичних сумішей з розрахунку у добовій потребі рідини (від 60,0 до 160 мл/кг), електроліти коригувалися за даними лабораторних досліджень. При цьому враховувалися патологічні втрати і об'єм ентерального харчування;

- стартову антибактеріальну терапію застосовували в наступних комбінаціях: інгібітор захищені пеніциліни і аміноглікозиди (ампісульбін і амікацин у вікових дозах), при підтвердженні наявності пневмонії використовували форум - антибіотик цефалоспоринового ряду III покоління.

У результаті застосування комплексної терапії у недоношених дітей першої групи, не дивлячись на більш значущі ознаки інфікування (внутрішньоутробна пневмонія, дихальна недостатність, неврологічна симптоматика, неонатальна жовтяниця із рівнем білірубіну вище 260 мкмоль/л лейкоцитоз та лейкопенія), вдалося досягнути позитивної динаміки. Загальний стан покращився вже через 5-6 діб, нормалізувалася центральна гемодинаміка та мікроциркуляція, центральна та периферична температури коливалися в межах нормальних цифр, а температурний градієнт коливався в межах 1,1-1,5 градусів С. Застосування ентерального харчування дозволило уникнути ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту [11, 17, 21, 25, 29].

На основі цих досліджень можна попередньо передбачити, що недоношені діти, які народилися з малою масою тіла (ММТ) від 1500 до 2500 г та терміном гестації 32-35 тижнів при наявності внутрішньоутробної інфекції, заселення патогенною мікрофлорою кишківника, низької оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5, наявності дихальних розладів, гіпореклексії, зменшення тимусу, лейкоцитозу більше 10 тис., лейкопенії менше 4 тис., нейтрофілозу із зсувом вліво, потребують дихальної підтримки, заселення кишківника біфідумбактеріями та застосування імунорегуючої терапії (веноімуно у дозі 0,4 мл/кг через день протягом 3-5 днів).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС і народжених передчасно з терміном гестації 32-35 тижнів при наявності внутрішньоутробної інфекції температурний градієнт на 6-7 добу життя становить від 1,1°C до 1,5°C і ця величина залежить від ступеня важкості ураження ЦНС: чим вираженішою є гіпоксія, тим більшим є температурний градієнт.

2. Якщо у недоношених новонароджених спостерігається тривала епітелізація пупкової ранки, ослабленість тонів серця, перевантаження правих відділів серця, напади від 1 до 2 пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії (частота серцевих скорочень 200-210 за хвилину), втрата ваги, порушення температурної регуляції (зміни кольору шкіри, "симптом білої плями", мармуровість шкіри), помірне збільшення печінки, у

загальному аналізі сечі - протеїнурія, лейкоцити 10-11 в полі зору, а при ультразвуковому дослідженні серця - відкрите овальне вікно, а дослідження зарудинної залози виявляє суттєве її збільшення від 3,5 до 4,0 мл/кг, то це вказує на наявність антигенної стимуляції.

3. У схемі комплексного лікування у недоношених новонароджених необхідно використовувати режим кювезу або реанімаційного столика, зміну положення тіла, санацію інтубаційної трубки, зонда, проводити термометрію з визначенням центральної та периферичної температури, респіраторну підтримку, застосовувати противірусні препарати (зовіракс в/в 10 мг/кг кожні 8 год. протягом 8-10 днів) та інфузійну терапію білково-глюкозо-електролітичними сумішами з розрахунку у добовій потребі рідини (від 60,0 до 160 мл/кг), а електроліти коригувати за даними лабораторних досліджень. При цьому необхідно враховувати патологічні втрати та об'єм ентерального харчування, застосовуються антибактер-

іальна терапія - інгібітори захищених пеніцилінів та аміноглікозиди (ампісульбін і амікацин у вікових дозах).

4. На користь фізіологічної адаптації у дітей II групи, які хворіли на ГРВІ: гострим ринофарингітом або бронхітом, температурний градієнт був значно вищим і становив від 2,1°C до 3,5°C. У цих дітей спостерігалось підвищення центральної температури при зниженні периферичної температури. При назначеному лікуванні через 4-6 днів температурний градієнт знизився і становив від 1,5°C до 1,7°C, що може вказувати на ефективність проведеного лікування.

Отримані нами результати щодо температурного градієнту недоношених дітей з малою масою тіла при народженні на тлі внутрішньоутробного інфікування підтверджують ефективність його використання як для оцінки, так і необхідних заходів забезпечення достатньої температурної адаптації недоношених дітей і передбачати ефективність проведеного лікування.

Список посилань

1. Булат, Л. М., & Лисунець, О. В. (2010). Значення вимірювання центральної та периферичної температури тіла у дітей з малою масою тіла при народженні в оцінці їх адаптаційних можливостей в ранньому неонатальному періоді, Матеріали I наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю. Вінниця: [б.в.].
2. Звягина, Н. М., Кудренко, С. С., & Антонов, О. В. (2015). Качество жизни как критерий оценки эффективности лечебных и реабилитационных программ. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 6, 30. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-kak-kriteriy-otsenki-effektivnosti-lechebnyh-i-reabilitatsionnyh-programm/viewer>.
3. Курець, О. О. (2005). Особливості термографічної картини у дітей із затяжними бронхо-легеневими захворюваннями. *Педіатрія, акушерство, гінекологія*, 1, 19-21.
4. Маркін, А. І., & Дубей, Л. Я. (2018). Вікові особливості психосоціальних детермінант перебігу тяжкої форми гемофілії А у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(145), 67-70. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2018_3_14.
5. Меньшикова, А. О., Добрянський, Д. О., Салабай, З. В. (2016). Вибір типу дихальної підтримки недоношених новонароджених після екстубації: неінвазивна вентиляція чи створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах. *Современная педиатрия*, 4, 91-96.
6. Меньшикова, А. О. & Добрянський, Д. О. (2015). Дихальна підтримка недоношених новонароджених після екстубації: порівняння клінічної ефективності стандартної і високочастотної неінвазивної вентиляції. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, V(1), 37-43.
7. Меньшикова, А. О., Дубровна, Ю. Ю., Шиш, С. В. (2013). *Неінвазивна вентиляція чи CPAP: що ефективніше після первинної екстубації недоношених новонароджених?*, Матеріали 75-го міжнародного медичного конгресу молодих учених "Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації," 24-26 квітня. Донецьк: [б.в.].
8. Меньшикова, А. О., & Добрянський, Д. О. (2016). Особливості перебігу респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених залежно від дихальної підтримки. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, VI(3), 13-18.
9. Меньшикова, А. О. (2017). Системні маркери запалення у недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні залежно від методу вторинної неінвазивної дихальної підтримки. *Лікарська справа*, 1-2, 66-74.
10. Меньшикова, А. О., Добрянський, Д. О., Салабай, З. В., & Дубровна, Ю. Ю. (2015). Чинники ризику невдалої екстубації значно недоношених новонароджених на неінвазивну вентиляцію, Матеріали конференції молодих вчених України "Перинатальна медицина", 24-27.
11. Няньковський, С. Л. & Лабінський, П. А. (2017). Харчовий статус дітей з функціональними розладами жовчовивідних шляхів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 143-145. DOI: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7737.
12. Царгородцев, А. Д., Ружицкая, Е. А., & Кистенева, Л. Б. (2017). Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 62(1), 5-9. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9>.
13. Юлиш, Е. И., & Ярошенко, С. Я. (2013). Персистирующие герпесвирусные инфекции и их роль в заболеваемости детей из группы часто и длительно болеющих. *Здоровье ребенка*, 7(50), 59-63.
14. Albanese, M., Tagawa, T., Buschle, A., Hammerschmidt, W. (2017). MicroRNAs of Epstein Barr virus control innate and adaptive anti-viral immunity. *Journal of Virology*, 91, e01667-16. DOI: 10.1128/JVI.01667-16.
15. Carvalho C. G., de Cassia Silveira, R., & Neto, E. C. (2015). Plasma cytokine levels fall in preterm newborn infants on nasal CPAP with early respiratory distress. *PLoS One*, 10(3), e0120486. DOI: 10.1371/journal.pone.0120486.
16. De Luca, D., & Dell'Orto V. (2016). Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 101, F565.
17. Din, S. A., Naimi, I., & Beg, M. (2016). Sphincter of Oddi Dysfunction: A Perplexing Presentation. *Case Rep. Gastroenterol.*, 10(3), 714-719. doi: 10.1159/000452736.
18. Hiroshi Kimura, & Cohen J. I. (2017). Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front. Immunol.*, 8, 1867. doi: 10.3389/fimmu.2017.01867.
19. Hofer, N., Kothari, R., Morris, N., Muller, W., & Resch, B. (2013). The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 209, 542.e1-542.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.030.

20. Lemyre, B., Laughon, M., Bose, C., & Davis, P. G. (2016). Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 412, CD005384. DOI: 10.1002/14651858.CD005384.pub2.
21. Mahida, J. B., Sulkowski, J. P., Cooper, J. N., King, A. P., Deans, K. J., King, D. R., & Minneci, P. C. (2015). Prediction of symptom improvement in children with biliary dyskinesia. *J. Surg. Res.*, 198(2), 393-9. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.056.
22. Menshykova, A. O., Dobryanskyi, D. O., Salabay, Z. V., & Kuzminov, Y. B. (2014). Nasal high frequency ventilation is not more effective than noninvasive ventilation to prevent extubation failure in very preterm infants. *Arch. Dis. Child.*, 99(2), A 250. doi:10.1136/archdischild-2014-307384.679.
23. Menshykova, A. O., Dobryanskyi, D. O., Salabay, Z. V., & Kuzminov, Y. (2016). B. Secondary respiratory support of preterm infants: non-invasive ventilation versus continuous positive airway pressure. *J. Pediatr. Neonatal Individualized Med.*, 6, 7-8.
24. Menshykova, A., & Dobryanskyi, D. (2017). Risk factors associated with extubation failure in preterm infants with very low birth weight. *Pediatrics Polska*, 92, 22-27.
25. Nakayuenongsuk, W., Choudry, H., Yeung, K. A., Karnsakul, W. (2017). Decision-making patterns in managing children with suspected biliary dyskinesia. *World J. Clin. Pediatr.*, 6(2), 124-131. doi: 10.5409/wjcp.v6.i2.124.
26. Oh, T. H., Lee, Y. C., & Yang, H. K. (2016). Ceftriaxone-Induced Gall-stone. *Clinical Ultrasound*, 1(2), 111-114. doi: 10.18525/cu.2016.1.2.111.
27. Pinninti, S., Hough-Telford, C., Pati, S., & Boppana, S. (2016). Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections. *Pediatrics in Review*, 37(6), 223-230. Retrieved from: <https://doi.org/10.1542/pir.2015-0072>.
28. Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews*, 3, CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
29. Santucci, N. R., Hyman, P. E., Harmon, C. M., Schiavo, J. H., Hussain, S. Z. (2017). Biliary Dyskinesia in Children: A Systematic Review. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 64(2), 186-193. doi: 10.1097/MPG.0000000000001357.
30. Shibayama, H., Imadome K.I., Onozawa E., Tsuzura A., Miura O., Koyama T., & Arai, A. (2017). Virus-specific cytotoxic T cells in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Rinsho Ketsueki*, 58 (6), 583-588. DOI: 10.11406/rinketsu.58.583.
31. Subramaniam, P., Ho, J. J., & Davis, P. G. (2016). Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 6, CD001243. DOI: 10.1002/14651858.CD001243.pub3.
32. Thorley-Lawson, D. A. (2015). EBV Persistence-Introducing the Virus. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 390(1), 151-209. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_8.
- References**
1. Bulat, L. M., & Lysunets, O. V. (2010). *Znachennia vymyriuvannia tsentralnoi ta peryferychnoi temperatury tila u ditei z maloju masoiu tila pry narodzhenni v otsyntsi yikh adaptatsiinykh mozhlyvostei v rannomu neonatalnomu periodi [The value of measuring central and peripheral body temperature in infants with low birth weight in assessing their adaptive capacity in the early neonatal period]*, Materialy I naukovoї konferentsii molodykh vchenykh z mizhnarodnoiu uchastiu [Proceedings of the 1st International Conference of Young Scientists]. Vinnytsia: [b.v.].
2. Zvyagina, N. M., Kudrenko, S. S., & Antonov, O. V. (2015). Kachestvo zhizni kak kriterij ocenki effektivnosti lechebnyh i reabilitacionnyh programm [Quality of life as a criterion for evaluating the effectiveness of treatment and rehabilitation programs]. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 6, 30. Vzyato s <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-kak-kriteriy-otsenki-effektivnosti-lechebnyh-i-reabilitatsionnyh-programm/viewer>.
3. Kurets, O. O. (2005). Osoblyvosti termografichnoi kartyny u ditei iz zatiazhnymy bronkho-lehenevymy zakhvoriuvanniamy [Features of thermographic picture in children with prolonged bronchopulmonary diseases]. *Pediatrics, akusherstvo, hinekolohiia - Pediatrics, Obstetrics, Gynecology*, 1, 19-21.
4. Markin, A. I., & Dubei, L. Ya. (2018). Vikovi osoblyvosti psykhosotsialnykh determinant perebihu tiazhkoi formy hemofilii A u ditei [Age-specific features of psychosocial determinants of severe hemophilia A in children]. *Visnyk problem biologii i medytsyny - Bulletin of problems of biology and medicine*, 3(145), 67-70. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2018_3_14.
5. Menshykova, A. O., Dobryanskyi, D. O., Salabay, Z. V. (2016). Vybir typu dykhalnoi pidtrymky nedonoshenykh novonarodzhenykh pislia ekstubatsii: neinvazyvna ventyliatsiia chy stvorennia postiinoho pozytyvnoho tysku u dykhalnykh shliakhakh [Choosing the type of respiratory support for preterm infants after extubation: non-invasive ventilation or constant positive airway pressure]. *Sovremennaya pediatriya - Modern pediatrics*, 4, 91-96.
6. Menshykova, A. O. & Dobryanskyi, D. O. (2015). Dykhalna pidtrymka nedonoshenykh novonarodzhenykh pislia ekstubatsii: porivniannia klinichnoi efektyvnosti standartnoi i vysokochastotnoi neinvazyvnoi ventyliatsii [Respiratory support for preterm infants after extubation: a comparison of the clinical efficacy of standard and high-frequency non-invasive ventilation]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna - Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, V(1), 37-43.
7. Menshykova, A. O., Dubrovna, Yu. Yu., Shysh, S. V. (2013). *Neinvazyvna ventyliatsiia chy SRAR: shcho efektyvnishe pislia pervynnoi ekstubatsii nedonoshenykh novonarodzhenykh? [Non-invasive ventilation or CPAP: what is more effective after the primary extubation of preterm infants?]*, Materialy 75-ho mizhnarodnoho medychnoho konhresu molodykh uchenykh "Aktualni problemy klinichnoi, teoretychnoi, profilaktychnoi medytsyny, stomatolohii ta farmatsii", 24-26 kvitnia [Proceedings of the 75th International Young Scientists' Congress "Topical Issues in Clinical, Theoretical, Preventive Medicine, Dentistry and Pharmacy", April 24-26]. Donetsk: [b.v.].
8. Menshykova, A. O., & Dobryanskyi, D. O. (2016). Osoblyvosti perebihu respiratornoho dystres-syndromu u nedonoshenykh novonarodzhenykh zalezno vid dykhalnoi pidtrymky [Features of the course of respiratory distress syndrome in preterm infants depending on respiratory support]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna - Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, VI(3), 13-18.
9. Menshykova, A. O. (2017). Systemni markery zapalennia u nedonoshenykh ditei z duzhe maloju masoiu tila pry narodzhenni zalezno vid metodu vtorynnoi neinvazyvnoi dykhalnoi pidtrymky [Systemic markers of inflammation in preterm infants with very low birth weight depending on the method of secondary non-invasive respiratory support]. *Likarska sprava - Medicines*, 1-2, 66-74.
10. Menshykova, A. O., Dobryanskyi, D. O., Salabay, Z. V., & Dubrovna, Yu. Yu. (2015). *Chynnnyky ryzyku nevdaloi ekstubatsii znachno nedonoshenykh novonarodzhenykh na neinvazyvnu ventyliatsiiu [Risk factors for unsuccessful extubation of significantly preterm infants for non-invasive*

- ventilation], *Materialy konferentsii molodykh vchenykh Ukrainy "Perynatalna medytsyna"* [Proceedings of the Conference of Young Scientists of Ukraine "Perinatal Medicine"], 24-27.
11. Niankovskiy, S. L. & Labinskyi, P. A. (2017). Kharchoviy status ditei z funktsionalnymy rozladamy zhovchovyvidnykh shliakhiv [Nutritional status of children with functional disorders of the biliary tract]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny - Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2, 143-145. DOI: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7737.
 12. Caregorodcev, A. D., Ruzhickaya, E. A., & Kisteneva, L. B. (2017). Persistiruyushie infekcii v pediatrii: sovremennyi vzglyad na problemu [Persistent infections in pediatrics: a modern view of the problem]. *Rossiiskij vestnik perintologii i pediatrii - Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 62(1), 5-9. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9>.
 13. Yulish, E. I., & Yaroshenko, S. Ya. (2013). Persistiruyushie herpesvirusnye infekcii i ih rol v zaboлеваemosti detej iz gruppy chasto i dlitelno boleyushih [Persistent herpes virus infections and their role in the incidence of children from the group of often and long-term sick]. *Zdorove rebenka - Child Health*, 7(50), 59-63.
 14. Albanese, M., Tagawa, T., Buschle, A., Hammerschmidt, W. (2017). MicroRNAs of Epstein Barr virus control innate and adaptive anti-viral immunity. *Journal of Virology*, 91, e01667-16. DOI: 10.1128/JVI.01667-16.
 15. Carvalho C. G., de Cassia Silveira, R., & Neto, E. C. (2015). Plasma cytokine levels fall in preterm newborn infants on nasal CPAP with early respiratory distress. *PLoS One*, 10(3), e0120486. DOI: 10.1371/journal.pone.0120486.
 16. De Luca, D., & Dell'Orto V. (2016). Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 101, F565.
 17. Din, S. A., Naimi, I., & Beg, M. (2016). Sphincter of Oddi Dysfunction: A Perplexing Presentation. *Case Rep. Gastroenterol.*, 10(3), 714-719. doi: 10.1159/000452736.
 18. Hiroshi Kimura, & Cohen J. I. (2017). Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front. Immunol.*, 8, 1867. doi: 10.3389/fimmu.2017.01867.
 19. Hofer, N., Kothari, R., Morris, N., Muller, W., & Resch, B. (2013). The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 209, 542.e1-542.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.030.
 20. Lemyre, B., Laughon, M., Bose, C., & Davis, P. G. (2016). Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 412, CD005384. DOI: 10.1002/14651858.CD005384.pub2.
 21. Mahida, J. B., Sulkowski, J. P., Cooper, J. N., King, A. P., Deans, K. J., King, D. R., & Minneci, P. C. (2015). Prediction of symptom improvement in children with biliary dyskinesia. *J. Surg. Res.*, 198(2), 393-9. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.056.
 22. Menshykova, A. O., Dobryansky, D. O., Salabay, Z. V., & Kuzminov, Y. B. (2014). Nasal high frequency ventilation is not more effective than noninvasive ventilation to prevent extubation failure in very preterm infants. *Arch. Dis. Child.*, 99(2), A 250. doi:10.1136/archdischild-2014-307384.679.
 23. Menshykova, A. O., Dobryansky, D. O., Salabay, Z. V., & Kuzminov, Y. (2016). B. Secondary respiratory support of preterm infants: non-invasive ventilation versus continuous positive airway pressure. *J. Pediatr. Neonatal Individualized Med.*, 6, 7-8.
 24. Menshykova, A., & Dobryansky, D. (2017). Risk factors associated with extubation failure in preterm infants with very low birth weight. *Pediatrics Polska*, 92, 22-27.
 25. Nakayuenongsuk, W., Choudry, H., Yeung, K. A., Karnsakul, W. (2017). Decision-making patterns in managing children with suspected biliary dyskinesia. *World J. Clin. Pediatr.*, 6(2), 124-131. doi: 10.5409/wjcp.v6.i2.124.
 26. Oh, T. H., Lee, Y. C., & Yang, H. K. (2016). Ceftriaxone-Induced Gall-stone. *Clinical Ultrasound*, 1(2), 111-114. doi: 10.18525/cu.2016.1.2.111.
 27. Pinninti, S., Hough-Telford, C., Pati, S., & Boppana, S. (2016). Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections. *Pediatrics in Review*, 37(6), 223-230. Retrieved from: <https://doi.org/10.1542/pir.2015-0072>.
 28. Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews*, 3, CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
 29. Santucci, N. R., Hyman, P. E., Harmon, C. M., Schiavo, J. H., Hussain, S. Z. (2017). Biliary Dyskinesia in Children: A Systematic Review. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 64(2), 186-193. doi: 10.1097/MPG.0000000000001357.
 30. Shibayama, H., Imadome K.I., Onozawa E., Tsuzura A., Miura O., Koyama T., & Arai, A. (2017). Virus-specific cytotoxic T cells in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Rinsho Ketsueki*, 58 (6), 583-588. DOI: 10.11406/rinketsu.58.583.
 31. Subramaniam, P., Ho, J. J., & Davis, P. G. (2016). Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 6, CD001243. DOI: 10.1002/14651858.CD001243.pub3.
 32. Thorley-Lawson, D. A. (2015). EBV Persistence-Introducing the Virus. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 390(1), 151-209. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_8.

НЕКОТОРЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Булат Л.М., Пипа Л.В., Лисунець О.В., Курець А.А., Гилюк А.Г.

Аннотация. Защитные силы новорожденных, родившихся преждевременно, с малой массой тела в условиях инфицирования, не способны к адекватному реагированию. Целью нашего исследования было изучение некоторых особенностей недоношенных детей с низкой массой тела при рождении на фоне внутриутробного инфицирования. Первую группу составили 67 историй недоношенных детей, родившихся с малой массой тела (ММТ) от 1500 до 2500 г и сроком гестации 32-35 недель (средний срок гестации - 34±2 недели). Выявлено, что особенностью температурного гомеостаза детей I группы является установление и поддержание температурного градиента, то есть разницы между центральной и периферической температурами, который в возрасте 6-7 суток составлял от 1,1°C до 1,5°C. Установлено, что динамика температурного градиента в неонатальном периоде очень часто зависела от наличия перинатальной патологии, а именно гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Охарактеризованы закономерности температурного гомеостаза у детей второй группы, которые составили 27 новорожденных со сроком гестации 38-40 недель гестации, весом при рождении 2600-3200 г без клиники дыхательных расстройств и неврологической симптоматики. На 4-5 сутки после рождения эти дети были выписаны домой под наблюдение семейного врача. У детей II группы, которые через 1,5-2,5 месяца попали в отделение патологии новорожденных с диагнозом ОРВИ: острый ринофарингит или бронхит, температурный градиент составлял

от 2,1°C до 3,5°C. У детей наблюдалось повышение центральной температуры или снижение периферической температуры. Выяснено, что при эффективном применении лечения на 4-6 сутки температурный градиент был всегда постоянным и составлял 1,5°C до 1,7°C. Для выявления причины заболевания в I-й и II-й группе проводили исследования крови, слизи из зева и носа, выделений из трахеи. Для этого использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА) и бактериологические методы исследования. Оценено влияние внутриутробной инфекции, заселение патогенной микрофлорой кишечника, учтено низкую оценку по шкале Апгар на 1 и 5, наличие дыхательных расстройств, гипорефлексии, уменьшение тимуса, лейкоцитоза более 10 тыс., лейкопении менее 4 тыс., нейтрофилез со сдвигом влево, которые очень опасными для недоношенных детей и требуют дыхательной поддержки, заселения кишечника бифидумбактериями и применения иммунокорректирующей терапии (веноимун в дозе 0,4 мл / кг через день в течение 3-5 дней), что дает хорошие результаты по выживанию недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, внутриутробная инфекция, температурная адаптация.

SOME AGE-RELATED FEATURES OF INTRAUTERINE INFECTION IN PREMATURE INFANTS

Bulat L.M., Pipa L.V., Lisunets O.V., Kurets O.O., Gilyuk O.G.

Annotation. The protective forces of newborns born prematurely, with low body weight under conditions of infection, are not capable of an adequate response. The aim of our study was to study some of the features of premature infants with low birth weight at the background of intrauterine infection. The first group consisted of 67 stories of premature babies born with low birth weight (LBW) from 1500 to 2500 g and gestational age 32-35 weeks (average gestational age - 34±2 weeks). It was revealed that a feature of the temperature homeostasis of children of group I is the establishment and maintenance of a temperature gradient, that is, the difference between central and peripheral temperatures, which ranged from 1,1°C to 1,5°C at the age of 6-7 days. It was found that the dynamics of the temperature gradient in the neonatal period is very often depended on the presence of perinatal pathology, namely, hypoxic-ischemic damage to the central nervous system. The regularities of temperature homeostasis in children of the second group are characterized, which amounted to 27 newborns with gestational age 38-40 weeks of gestation, birth weight 2600-3200 g without a clinic of respiratory disorders and neurological symptoms. On the 4th-5th day after birth, these children were discharged home under the supervision of a family doctor. In group II children who, after 1.5-2.5 months, were admitted to the neonatal pathology department diagnosed with acute respiratory viral infections: acute rhinopharyngitis or bronchitis, the temperature gradient ranged from 2.1°C to 3.5°C. In children, an increase in central temperature or a decrease in peripheral temperature was observed. It was found that with effective treatment on days 4-6, the temperature gradient was always constant and amounted to 1.5°C to 1.7°C. To identify the cause of the disease in the I and II groups, studies of blood, mucus from the pharynx and nose, and secretions from the trachea were performed. For this, we used the method of polymerase chain reaction (PCR), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and bacteriological methods of research. The effect of intrauterine infection, the colonization of pathogenic intestinal microflora was evaluated, a low Apgar score of 1 and 5, the presence of respiratory disorders, hyporeflexia, a decrease in thymus, leukocytosis of more than 10 thousand, leukopenia of less than 4 thousand, neutrophilia with a shift to the left, which are very dangerous, were taken into account for premature babies and require respiratory support, colonization of the intestines with bifidobacterium and the use of immunocorrective therapy (vеноимун at a dose of 0.4 ml / kg every other day for 3-5 days), which gives good results for nursing preterm infants.

Keywords: preterm infants, intrauterine infection, temperature adaptation.
