

ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

УКРАИНА

9 771992 589002



4 (72) 2017

Наш подписной индекс 22811

АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

Журнал «Перинатология и Педиатрия» реферируется и индексируется:



Утрожестан®

оригінальний
біоідентичний
прогестерон



- ☾ Препарат вибору* для успішної імплантації та збереження вагітності протягом усього періоду¹⁻⁸
- ☾ 30 років застосування у клінічній практиці
- ☾ Клінічно підтверджена безпека для матері та плоду (доказовий рівень 1)⁹⁻¹⁰



УТРОЖЕСТАН®. Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютеїнової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютеїнової фази.; загроза передчасних пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечу в середині циклу, головний біль.

УТРОЖЕСТАН®
Оригінальний мікронізований прогестерон
Один прогестерон
на всю вагітність

* Для жінок групи ризику

1. Utrogestan® CCDS Monograph. 2. Інструкція по медицинскому применению препарата Утрожестан® PC UA/2651/01/01 и UA/2651/01/02 от 23.09.2013. 3. Fatemi 2007. 4. Palagiano A. et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-210. 5. Haas DM and Ramsey PS Cochrane Database Syst Rev. 2008, issue 2. Art. №CD 003511. 6. Di Renzo GC et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011. 7. Профілактика невынашивания и ПР в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках XVI Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека, Берлин, 18-25 марта 2015 года. 8. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015), 80-82. 9. Coomarasamy A et al. N Eng J Med 2015; 373:2142-2148. 10. Norman et al. Lancet 2016. Published Online February 23, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів України



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

TOSHIBA
MEDICAL

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України



НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

Офіційний партнер:

Medical
SCHOOL

IMF IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ



VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25–27 квітня 2018 року

КРАЇН << 35 60 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 750 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА
Научно-практический журнал
ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА
Науково-практичний журнал

ШЕФ РЕДАКТОР:	Антипкін Юрій Геннадійович — Академік НАН, НАМН України, д.мед.н., професор, директор Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:	Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., професор, магістр держ. управління, керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ
ЗАСТУПНИКИ	Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., професор, завідувач відділенням медичних проблем здорової дитини та пренатальних станів ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ
НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:	Венцківський Борис Михайлович — член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця Волосовець Олександр Петрович — член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії №2 НМУ ім. О.О. Богомольця, зам. директора департаменту кадрової політики, освіти та науки МОЗ України, начальник відділу освіти МОЗ України Авраменко Тетяна Василівна — д.мед.н., професор, зав. відділенням акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «ІПАГ НАМН України»
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:	Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науковим відділенням медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»
ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:	Бахтіярова Дана Олегівна
ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:	Щербатих Володимир Станіславович
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР:	Шейко Ірина Олександрівна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Абатуров О.Є. (м. Дніпропетровськ)	Гордієнко І.Ю. (м. Київ)	Лаббе Андре (Франція)	Усоніс Вітас (Літва)
Бережний В.В. (м. Київ)	Губертус фон Фосс (Німеччина)	Лазоришинець В.В. (м. Київ)	Ципкун А.Г. (м. Київ)
Вайсберг Ю.Р. (м. Житомир)	Жабченко І.А. (м. Київ)	Наконечна А. (Велика Британія)	Чернишов В.П. (м. Київ)
Вдовиченко Ю.П. (м. Київ)	Задорожна Т.Д. (м. Київ)	Потапов В.О. (м. Дніпропетровськ)	Шамсієв Ф.С. (Узбекістан)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ)	Знаменська Т.К. (м. Київ)	Скрипченко Н.Я. (м. Київ)	Шишко Г.А. (Білорусь)
Гнатейко О.З. (м. Львів)	Камінський В.В. (м. Київ)	Слепов О.К. (м. Київ)	

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бенюк В.О. (м. Київ)	Кирилова Л.Г. (м. Київ)	Моїсєєнко Р.О. (м. Київ)	Тяжка О.В. (м. Київ)
Булавенко О.В. (м. Вінниця)	Коренев М.М. (м. Харків)	Неділько В.П. (м. Київ)	Туманова Л.Є. (м. Київ)
Вовк І.Б. (м. Київ)	Крамарьов С.О. (м. Київ)	Няньковський С.Л. (м. Львів)	Чайка В.К. (м. Донецьк)
Говсєєв Д.О. (м. Київ)	Коржинський Ю.С. (м. Львів)	Огородник А.О. (м. Київ)	Чернишов В.П. (м. Київ)
Гойда Н.Г. (м. Київ)	Лапшин В.Ф. (м. Київ)	Подольський В.В. (м. Київ)	Чернишова Л.І. (м. Київ)
Денисова М.Ф. (м. Київ)	Лиманська А.Ю. (м. Київ)	Ткаченко Р.О. (м. Київ)	
Дронов О.І. (м. Київ)	Макаренко М.В. (м. Київ)	Сенаторова Г.С. (м. Харків)	

Наказом МОН України №1222 від 07.10.2016 р. журнал «Перинатологія та педіатрія» включено до переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук.

Журнал «Перинатологія та педіатрія» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 15781-4253 ПР від 24.09.2009 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Протокол № 11 від 27.12.2017 р.

Підписано до друку 28.12.2017 р.

Адреса для листування:
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»,
Журнал «Перинатологія та Педіатрія»
а/с 80, м. Київ-211, Україна, 04211
E-mail: peditr@med-expert.com.ua;
seminar@med-expert.com.ua
http://med-expert.com.ua/

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об'єм л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №28.12/01 від 28.12.2017
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

Усі статті рецензовані. Цілковите або часткове копіювання у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець

Журнал «Перинатологія та Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних:
MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Ulrich, Infobase index, РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) і Google Scholar, CrossRef, Academic Resource Index, Scientific Indexing Services, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Hinari, OAJI, International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джерело». Статтям журналу «Перинатологія та Педіатрія» надається DOI

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», 2017
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2017

Увага! Здійснити передплату видання «Перинатологія та педіатрія» можна у будь-якому відділенні поштового зв'язку України
Передплатний індекс 22811

Київ 2017

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE

Scientific and Practical journal

SHEAF-EDITOR	Antypkin Yuriy Gennadyovich – Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
HEAD EDITOR	Davidova Yuliya Volodimyrivna – Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
DEPUTY HEAD EDITOR:	Omelchenko Lyudmila Ivanivna – Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv Dronova Victoria Leonidivna – Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv Kvashnina Lyudmila Viktorivna – Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premorbid conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
SCIENTIFIC ADVISERS:	Ventskiy Borys Mykhailovych – Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology №1 of A.A. Bogomolets National Medical University Kyiv Volosovets Oleksandr Petrovich – Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics №2 of A.A. Bogomolets National Medical University, Deputy Director of Personnel Policy, Education and Science Department, Ministry of Health of Ukraine, Head of Education Department of the Ministry of Health of Ukraine Avramenko Tetyana Vasylivna – Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, the Head of the endocrinology obstetric and fetal malformations department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
ACADEMIC SECRETARY:	Marushko Rostislav Volodymyrovich – doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv
PROJECT DIRECTOR LAYOUT AND DESIGN EXECUTIVE EDITOR	Bakhtiarova Dana Olegivna Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Abaturov O.E. (Dnipropetrovsk)	Gordienko I.Yu. (Kyiv)	Labbe A. (France)	Usonis V. (Lithuania)
Berezhnyi V.V. (Kyiv)	Hubertus Von Voss (Germany)	Lazorishinets V.V. (Kyiv)	Tsyapkun A.G. (Kyiv)
Waisberg I.R. (Zhytomyr)	Zhabchenko I.A. (Kyiv)	Nakonechna A. (Gray Britain)	Chernyshov V.P. (Kyiv)
Vdovichenko Yu.P. (Kyiv)	Zadorozhna T.D. (Kyiv)	Potapov V.O. (Dnipropetrovsk)	Shamsiev F.S. (Uzbekistan)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk)	Znamenska T.K. (Kyiv)	Skripchenko N.Ya. (Kyiv)	Shyshko G.O. (Belarus)
Gnateiko O.Z. (Lviv)	Kaminskyi V.V. (Kyiv)	Slieпов O.K. (Kyiv)	

EDITORIAL STAFF:

Benyuk V.O. (Kyiv)	Kyrylova L.G. (Kyiv)	Moiseyenko R.O. (Kyiv)	Tyazhka O.V. (Kyiv)
Bulavenko N.V. (Vinnytsa)	Korenev M.M. (Kyiv)	Nedil'ko V.P. (Kyiv)	Tumanova L.E. (Kyiv)
Vovk I.B. (Kyiv)	Kramaryov S.O. (Kyiv)	Nyan'kovskiy S.L. (Lviv)	Chaika V.K. (Donetsk)
Govseev D.O. (Kyiv)	Korzhytskyi I.S. (Kyiv)	Ogorodnyk A.O. (Kyiv)	Chernyshov V.P. (Kyiv)
Goida N.G. (Kyiv)	Lapshyn V.F. (Kyiv)	Podolskyi V.V. (Kyiv)	Chernyshova L.I. (Kyiv)
Denysova M.F. (Kyiv)	Limanska A.Yu. (Kyiv)	Tkachenko R.O. (Kyiv)	
Dronov O.I. (Kyiv)	Makarenko M.V. (Kyiv)	Senatorova G.S. (Kharkiv)	

By the Order of the MES of Ukraine № 1222 of 07.10.2016 journal «Perinatology and pediatric. Ukraine» is included to the list of scientific publications of Ukraine, in which can be published the results of thesis works and achievement of the scientific levels of doctor and candidate of sciences.

The journal «Perinatology and pediatric. Ukraine» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y.,

Published since 1999 y.
Publishing frequency – 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 11 from 27.12.2017
Passed for printing 28.12.2017

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,
«Perinatology and pediatric. Ukraine»,
p/b 80, Kiev, 04211, Ukraine,
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua;
seminar@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 5 000 copies.
Ord. No. 28.12/01 from 28.12.2017
Printed in the «Aurora-print» printing house,
5, Prichal'naya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

All articles reviewed. Total or partial copy of materials published in this publication at any way is available only by the letter of permission of the journal staff. Advertiser is responsible for the content of advertising materials.

Journal «Perinatology and pediatric. Ukraine» is included in the scientometric, abstract and search databases:

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Ulrich, Infobase index, RICR, Science index (eLIBRARY.RU) i Google Scholar, CrossRef, Academic Resource Index, Scientific Indexing Services, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Hinari, OAJI. International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джерело».

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2017
©Group companies Med Expert, LLC, 2017

Attention! Subscribe to the journal «Perinatology and pediatric. Ukraine»
you can at every post offices of Ukraine
Subscription index 22811

Kiev 2017

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический журнал

ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний журнал

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical journal

4 (72) 2017

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмболия околоплодными водами

7

СОБЫТИЯ

Уперше в Україні:
Всесвітній день тромбозу

10

CONTENTS

HEAD EDITOR COLUMN

Amniotic fluid embolism

EVENTS

For the first time in Ukraine:
World Thrombosis Day

АКУШЕРСТВО

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ

Клінічні рекомендації для діагностики
та лікування гострої мієлоїдної
лейкемії під час вагітності

13

Комментарии специалистов

30

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

В.В. Шаповалова, К.В. Руденко,
А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник
Кардіоміопатія та вагітність:
погляд кардіолога

32

БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Дубров С.О., Лиманська А.Ю., Давидова Ю.В.
Запаморочення і вагітність:
оптимізація лікування

37

Скрипченко Н.Я., Шамаєва О.В.,
Гребініченко А.О., Подольський Вол.В.,
Могілевська С.І., Мазур Т.М.
Особливості перебігу вагітності та пологів
у жінок з двійнями різного походження
в залежності від типу хоріальності

41

Воробйова І.І., Живецька-Денисова А.А.,
Рудакова Н.В., Ткаченко В.Б.,
Толкач С.М., Наквасюк Т.С.
Особливості місцевого імунітету
у жінок з невиношуванням

49

OBSTETRICS

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

Guidelines for the diagnosis
and management of acute myeloid
leukaemia in pregnancy

Comments of experts

MULTIDISCIPLINARY APPROACH

V.V. Shapovalova, K.V. Rudenko,
A.Yu. Lymanska, A.O. Ogorodnyk
Cardiomyopathy and pregnancy:
view of a cardiologist

A HIGH RISK PREGNANCY

Dubrov S.O., Lymanska A.Yu., Davydova Yu.V.
Vertigo and pregnancy:
optimization of treatment

Skrypchenko N.Y., O.V. Shamaeva,
A.O. Grebinichenko, Vol.V. Podolsky,
S.I. Mogilevska, T.M. Mazur
Features of twin pregnancy
and deliveries depending
on the type of chorionicity

Vorobjova I.I., Zhivetska-Denisova A.A.,
Rudakova N.V., Tkachenko V.B.,
Tolkach S.M., Nakvasiuk T.S.
Features of local immunity
in women with miscarriage

Ліманська А.Ю., Давидова Ю.В.
Сучасні погляди на корекцію
мікроциркуляторного кровообігу
при аутоімунних захворюваннях

54 *Lymanska A.Yu., Davydova Yu.V.*
**Modern views on correction
of microvascular blood flow
in autoimmune diseases**

ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Алексенко О.О., Одінцова Г.М., Медведєв М.В.
Результати лікування неплідності,
асоційованої з патологічною перистальтикою
матки на тлі лейоміоми матки

60 *Aleksenko O.O., Odintsova H.M., Medvediev M.V.*
**Treatment outcomes of infertility associated
with pathological peristalsis of the uterus
on the background of uterine fibroids**

ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

67 **NEWSLINE**

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

PERINATOLOGY

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

Коньков Д.Г., Булавенко О.В., Таран О.А.
Особливості триместрової динаміки
васотонічної регуляції при гестаційній
ендотеліопатії

70 *Konkov D.G., Bulavenko O.V., Taran O.A.*
**Features of the trimesteral dynamics
of vasotonic regulation in gestational
endotheliopathy**

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Шадрін О.Г., Марушко Т.Л.
Зціджування грудного молока:
сучасні методи

78 *Shadrin O.G., Marushko T.L.*
**Pumping out of breast milk:
contemporary methods**

Антипкін Ю.Г., Матвєєва С.Ю., Уманець Т.Р.,
Лапшин В.Ф., Кондратенкова Т.В., Смірнова О.А.
Сучасні погляди
на пилково-харчовий синдром

84 *Antypkin Yu.G., Matveeva S.Yu., Umanets T.R.,
Lapshyn V.F., Kondratenkova T.V., Smirnova O.A.*
**Modern views
on pollen-food syndrome**

Ошлянська О.А., Вовк В.М.
Особливості гуморального місцевого
імунітету у дітей з недиференційованою
дисплазією сполучної тканини

89 *Oshlyanska O.A., Vovk V.M.*
**Features of humoral local immunity
in children with undifferentiated
connective tissue dysplasia**

Ган Р.З., Стеблій В.В.
Проблема інтегративного
підходу до оцінки стану фізичного
та ментального здоров'я дітей,
що постраждали через воєнний
конфлікт на Сході України

95 *Gan R., Stebliuk V.*
**The problem of the integrated approach
to evaluation of the status of physical
and mental health of children who been
reduced through the military conflict
on the eastern Ukraine**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Антипкін Ю.Г., Чумаченко Н.Г.
Амінокислотний склад сироватки крові
та конденсату видихуваного повітря
у дітей з бронхіальною астмою

99 *Antypkin Y.G., Chumachenko N.G.*
**Amino acid composition of blood serum
and exhaled breath condensate in children
with bronchial asthma**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дудник В.М., Фурман В.Г., Демянишина В.В.
Клінічні особливості нейрофіброматозу
1 типу у дітей: асоціація з примітивною
нейроектодермальною пухлиною

106 *Dudnyk V.M., Furman V.G., Demianyshyna V.V.*
**Clinical features of neurofibromatosis
type 1 in children: association
with primitive neuroectodermal tumor**

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

Омельченко Л.І.
Д-вітамінний статус і актуальні питання його корекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Цимбаліста О.Л.
Позалегеневі прояви саркоїдозу у дітей (лекція)

Маркін А.І., Дубей Л.Я., Комендант Х.М., Дубей Н.В.
Якість життя дітей з гемофілією А, пов'язана зі здоров'ям: міжнародний досвід та вітчизняні реалії

CARDIORHEUMATOLOGY

115 *Omelchenko L.I.*
D-vitamin status and topical issues of its correction in patients with juvenile idiopathic arthritis

REVIEWS AND LECTURES

119 *Tsymbolista O.L.*
Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis in children (lecture)

125 *Markin A.I., Dubey L.Ya., Komendant Kh.M., Dubey N.V.*
Health-related quality of life in children with hemophilia A: international experience and national realities

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID – це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

Эмболия околоплодными водами

Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) занимает одно из ведущих мест в структуре материнской смертности в развитых странах мира.

ЭОВ — редкое и часто смертельное акушерское осложнение, характеризующееся внезапным сердечно-сосудистым коллапсом, изменением психического статуса и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. В последние два десятилетия уделено значительное внимание изучению патогенеза ЭОВ, поскольку это осложнение признано одним из основных причин материнской смертности в США, Японии, Австралии, Канаде, Великобритании.

Этиология ЭОВ — поступление амниотической жидкости в системный материнский кровоток с дальнейшей эмболизацией ею сосудов легких, локальной активацией прокоагулянтного звена в них, а затем и системной активацией, что приводит к молниеносному развитию циркуляторного коллапса и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Амниотическая жидкость попадает в материнский кровоток при разрыве оболочек и проникновении вод в межворсинчатое пространство или иной участок венозной системы матки, а также вследствие давления внутриамниотической жидкости, что превышает давление в венозной системе матери, при этом пути проникновения — трансплацентарный и трансцервикальный.

До сих пор существуют значительные различия в статистике ЭОВ. Впервые в 1941 г. Steiner and Lushbaugh проанализировали случаи фатальной ЭОВ в госпитале Чикаго и сделали вывод, что частота ЭОВ составляет 1 на 8000 родов (коэффициент материнской смертности — 12,4 смертей на 100 тыс. родов), однако впоследствии признали, что это была переоценка, и составили скорректированный коэффициент материнской смертности 6,0 смертей на 100 тыс. родов.

По данным крупных популяционных исследований, проведенных в недавнее время, заболеваемость ЭОВ, которая включает как фатальные, так и нефатальные случаи, колеблется между 1 на 12 953 родов в США против 1 на 56 500 родов в Великобритании.

Основываясь на этих исследованиях, общая оценочная частота ЭОВ составляет 1 на 15 200

родов (95% доверительный интервал [ДИ], от 1 на 13 900 до 1 на 16 700 родов) в Северной Америке. В Европе данный показатель составляет 1 на 53 800 родов (95% ДИ, от 1 на 48 800 до 1 на 59 900 родов) в Европе. Данные о распространенности ЭОВ в других регионах мира отсутствуют.

Ряд исследователей указывает на то, что истинную частоту ЭОВ трудно определить из-за того, что это диагноз исключения, с возможной недооценкой нефатальных случаев. С другой стороны, многие исследователи отмечают, что имеет место чрезмерная диагностика ЭОВ по медико-юридическим причинам, поскольку это осложнение во многих странах считается непреодолимой причиной материнской смертности. Также отмечается необходимость в дополнительных исследованиях для анализа того, почему заболеваемость ЭОВ в Северной Америке в 3 раза превышает показатель в Европе.

Для унификации подходов к оценке частоты ЭОВ разработаны международные критерии диагностики этой патологии.

Великобритания

Клинический диагноз ЭОВ (острая гипотензия или остановка сердца, острая гипоксия или коагулопатия в отсутствие любого другого потенциального объяснения признаков и наблюдаемых симптомов); патологоанатомический диагноз (обнаружение частиц волос, чешуек плода в легких матери).

Австралия

Клинический диагноз ЭОВ (острая гипотензия или остановка сердца, острая гипоксия или коагулопатия в отсутствие любого другого потенциального объяснения признаков и наблюдаемых симптомов) или патологический / посмертный диагноз (наличие продуктов фетального происхождения в легочном кровообращении матери).

Япония

1. Симптомы появились во время беременности или в течение 12 часов после родов.

2. Интенсивное медицинское вмешательство проводилось для лечения ≥ 1 следующих симптомов / заболеваний: (а) остановки сердца, (б) массивного кровотечения неизвестного происхождения в течение 2 часов от начала родов (≥ 1500 мл), (с) ДВС или (д) нарушение дыхания.

3. Если данные осложнения или симптомы не возможно объяснить другими заболеваниями. Следует исключить коагулопатию потребления / ДВС вследствие очевидных причин: аномальная плацентация, травма во время родов и тяжелая преэклампсия / эклампсия.

Предполагается, что ЭОВ произошла, если в матке обнаружены частицы тканей плодового происхождения и компоненты околоплодных жидкостей при патологоанатомическом исследовании в случаях массивного маточного кровотечения после удаления плаценты (например, атоническое кровотечение) в отсутствие других акушерских геморагических осложнений, таких как аномальная плацентация, травма во время родов и тяжелая преэклампсия / эклампсия.

Как видно из представленных данных, существуют определенные различия в оценке клинической картины и патоморфологических данных.

Также по данным популяционных когортных исследований выделены факторы риска развития ЭОВ (отношение шансов): максимальный риск составляет выполнение операции кесарева сечения (12,5), эклампсия (11,5–29,1) наложение акушерских щипцов (5,9), предлежание плаценты / преждевременная отслойка плаценты (3,5–30,4) (Abenhaim *et al.*, Kramer *et al.*).

Вопросу своевременной диагностики ЭОВ уделено особое внимание в седьмом докладе о конфиденциальном расследовании случаев материнской смертности в Великобритании. Так, подчеркнуто, что у 11 из 17 женщин, перенесших ЭОВ, наблюдались некоторые или все из нижепредставленных симптомов: одышка, боль в груди, чувство холода, головокружение, паника, покалывание в пальцах, тошнота и рвота. Интервал между наступлением этих симптомов и коллапсом составлял от 0 до более 4 часов. Обращено внимание, что эти симптомы могут указывать на гипоксию и позволяют заподозрить ЭОВ до развития коллапса или кровотечения. Также предложено провести мониторинг состояния оксигенации матери с помощью пульсовой оксиметрии в течение всего перипартального периода, чтобы на ранних стадиях заподозрить ЭОВ.

За последние 10–15 лет особое внимание уделено поиску информативных лабораторных маркеров ЭОВ в периферической крови. К ним относятся копропорфирин цинка, сиалил Тп триптаза и факторы комплемента. Доказано, что плазменные концентрации копропорфирина цинка (характерный компо-

нент мекония) были увеличены у всех женщин с ЭОВ, но только в 1 на 50 случаев контроля без диагноза ЭОВ.

В трех исследованиях оценена диагностическая точность сывороточного сиалил Тп триптазы, эмбрионального антигена, присутствующего в меконии и амниотической жидкости, обнаруженного с помощью моноклонального антитела ТКН-2. Наличие данного маркера в сыворотке крови в концентрации более 50 Ед/мл позволило диагностировать ЭОВ с чувствительностью 78–100% и специфичностью 97–99%. В ряде исследований компонента выявлено, что снижение уровня С3 и С4 в сыворотке крови для диагностики ЭОВ имеет чувствительность 88–100% и специфичность 100%. К недостаткам указанных методов относится то, что эти лабораторные анализы, хоть и признаны многообещающими, в настоящее время недоступны в большинстве больниц.

То есть, на сегодня не существует надежного, чувствительного и специфичного теста для подтверждения или исключения ЭОВ в случаях подозрения данного диагноза.

В протоколах лечения при подозрении на ЭОВ рекомендуют начать оксигенотерапию (увлажненный кислород со скоростью 6–8 литров в минуту), провести катетеризацию двух-трех вен (центральной вены — после коррекции гипокоагуляции, желательна яремной), катетеризацию мочевого пузыря; развернуть операционную и перевести туда пациентку для наблюдения и лечения, ввести высокие дозы кортикостероидов внутривенно.

Анестезиологическое пособие и интенсивная терапия при коагулопатии предусматривает проведение: общей анестезии, массивной инфузионной, трансфузионной терапии; тщательной медикаментозной коррекции коагулопатических расстройств; адекватной антибактериальной терапии (преимущества у цефалоспоринов четвертого поколения и бета-лактамов антибиотиков); кардиальной поддержки; продленной искусственной вентиляции легких; тщательного контроля диуреза; контроля центрального венозного давления, (катетеризация 2–3 вен); профилактики полиорганной недостаточности.

Максимально ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют сохранить жизнь и здоровье женщинам с таким серьезным осложнением, как ЭОВ.

Дифференциальная диагностика эмболии околоплодными водами

Симптом	Эмболия околоплодными водами	Кровотечение	Сепсис	Осложнение анестезии	Тромбоэмболия легочной артерии	Системная анафилактическая реакция
Гипотензия	+++	+++	+++	+++	++	+++
Гипоксия	+++	+/-	+	+++	+++	+++
Коагулопатия	+++	+	+	Нет	Нет	Нет
Внезапное начало	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да
Лихорадка (предшествующая)	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Событие, которое предшествовало началу проявления симптомов	Нет	Кровотечение	Хориоамнионит	Введение анестетика	Нет	Введение медикамента

Stephen Clark, 2016

Итак, за последнее десятилетие достигнут определенный прогресс в диагностике и проведении мер интенсивной терапии при ЭОВ, однако данное осложнение продолжает ассоциироваться с высоким уровнем материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Особое внимание следует уделить мониторингу проведения кесаревого сечения и индукции родов, так как при кесаревом сечении риск ЭОВ возрастает в 12,5 раза. Риск развития ЭОВ при кесаревом сечении объясняется повышенным внешним давлением на матку, попыткой извлечь головку плода через маленький разрез или размозжением тканей матки во время операции при полном раскрытии шейки матки и низкорасположенной

головки плода, что приводит к травме тканей матки, возможной гиповолемией. Все это требует усовершенствования клинической подготовки врачей, проведения тренингов в симуляционных центрах, также необходима отработка алгоритма действий команды в случае подозрения на развитие ЭОВ.

ЭОВ является достаточно редким осложнением и требует разработки протокола диагностики и ведения данного осложнения с использованием современных методов оценки функции сердца и легких с помощью пульсоксиметрии, а в крупных перинатальных центрах с помощью трансэзофагеального ультразвукового исследования, что позволит оценить эффективность проводимой терапии.

Юлия Давыдова, д.мед.н., руководитель отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»



Уперше в Україні: Всесвітній день тромбозу

Міжнародне товариство з тромбозу та гемостазу ISTH у 2014 році заснувало Всесвітній день тромбозу (WORLD THROMBOSIS DAY). У першому Дні тромбозу взяли участь понад 175 організацій, привернувши увагу до проблеми тромбозу як спеціалістів, так і громадськості в усьому світі шляхом проведення спеціальних заходів, освітніх форумів, широкого висвітлення у ЗМІ та соціальних мережах. Кількість учасників даного руху щороку зростає, і у 2017 році у Всесвітньо-

му дні боротьби з тромбозом взяли участь понад 1000 організацій у 85 країнах світу.

У 2017 році до проведення Всесвітнього дня тромбозу вперше долучилася Україна. 13 жовтня у м. Києві, за підтримки Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, було проведено заходи, присвячені боротьбі з тромбозом та його наслідками.

Для населення в рамках проведення заходу було організовано безкоштовні обстеження і консультації, на базі консуль-



тативно-діагностичних центрів та лікарень м. Києва. Із понад 2000 осіб, які пройшли обстеження, виявлено 129 осіб із патологією судин. Також розповсюджувалися інформаційні листівки з роз'ясненнями щодо факторів ризику виникнення венонних тромбів, симптомів інфаркту, інсульту та стратегії поведінки до прибуття «швидкої допомоги».

Для лікарів у Києві було проведено науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції». Захід відбувся в НСК «Олімпійський» у залі слави братів Кличків Klitschko Expo.

Організатором заходу виступила Група компаній МедЕксперт – єдиний в Україні член групи європейських провайдерів

Good CME Practice («Належна практика в безперервній медичній освіті») за підтримки Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу ISTH, Київської міської державної адміністрації.

З доповідями виступили провідні спеціалісти: професор **Ставрос Константінідес**, Центр тромбозу та гемостазу імені Йоганна Гутенберга, м. Майнц, Німеччина; д.мед.н., професор **Давидова Юлія Володимирівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»; д.мед.н. **Крикунов Олексій Антонович**, Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова; лікар-анестезіолог **Тарасенко Сергій Олександрович**, голова технічного секретаріату Асоціації анестезіологів України, Міська клінічна



СОБИТТЯ

лікарня №17 м. Києва; д.мед.н. **Лісний Іван Іванович**, Національний інститут раку МОЗ України; к.мед.н. **Криворчук Ігор Григорович**, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва; професор **Батушкін Валерій Володимирович**, Міська клінічна лікарня №5 м. Києва; к.мед.н. **Сало Сергій Васильович**, Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова; к.мед.н. **Кравченко Віталій Іванович**, Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова; лікар-хірург судинний вищої категорії **Борківець Олександр Миколайович**, Головний військовий клінічний госпіталь; **Регуш Андрій Васильович**, к.мед.н., лікар-нейрохірург, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва.

У доповідях було детально розглянуто теми згортання крові, лабораторної діагностики системи гемостазу, діагностики та лікування атеротромботичного та кардіоемболічного інсульту, оклюзивно-стенотичного та тромботичного ураження судин головного мозку, антитромботичної терапії після гострих коронарних синдромів, бріджинг-тромбопрофілактики у періопераційному веденні пацієнтів із супутньою

кардіальною патологією. Прозвучали доповіді, присвячені антитромботичній терапії при коронарних втручаннях, профілактиці тромбоембологічних ускладнень віддаленого періоду масивних реконструктивних операцій на аорті та аортальному клапані, тромбопрофілактиці післяопераційних венозних тромбоемболічних ускладнень в абдомінальній хірургії, кардіохірургічним аспектам тромбозу та венозного тромбоемболізму у вагітних, наданню ангіохірургічної допомоги в умовах АТО. Особливу увагу було приділено тромбоемболічним ускладненням в акушерсько-гінекологічній практиці та практиці ортопеда-травматолога.

Конференцію відвідали лікарі з усіх куточків України. Нові знання та досвід заклали підвалини для подальшого розвитку тромбопрофілактики та впровадження в практику щорічної навчальної концепції у вигляді семінарів для спеціалістів усіх регіонів. Україна була офіційно долучена до Всесвітнього руху WORLD THROMBOSIS DAY, увійшовши в ТОП-10 кращих партнерів заходу серед 1000 учасників із 85 країн світу з творчим підходом до процесу та високим рівнем організації.

Офіційний відеоролик заходу goo.gl/hAVgrs



Ми підтримуємо. Підтримайте і ви!

Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy

Sahra Ali¹, Gail L. Jones², Dominic J. Culligan³, Philippa J. Marsden⁴, Nigel Russell⁵, Nicholas D. Embleton⁶ and Charles Craddock⁷
on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

¹Department of Haematology, Hull Royal Infirmary, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull

²Department of Haematology, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

³Department of Haematology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen

⁴Department of Women's Services, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

⁵Department of Haematology, Nottingham City Hospital, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham

⁶Department of Paediatrics, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

⁷Department of Haematology, University of Birmingham, Birmingham, UK

©2015 John Wiley & Sons Ltd

British Journal of Haematology, 2015, 170, 487–495

First published online 17 June 2015

doi: 10.1111/bjh.13554

Correspondence: Sahra Ali, BCSH Administrator, British Society for Haematology, 100 White Lion Street, London, N1 9PF, UK. E-mail: bcsh@b-s-h.org.uk

Summary of recommendations

- Pregnant women should be managed by a multidisciplinary team that includes haematologists, obstetricians, neonatologists and anaesthetists (Grade 1C)
- As for non-pregnant patients, acute myeloid leukaemia (AML) should be diagnosed using the World Health Organization (WHO) classification (Grade 1A)
- Women diagnosed with AML in pregnancy should be treated without delay (Grade 1B)
- When the diagnosis of AML is made in the first trimester, a successful pregnancy outcome is unlikely and spontaneous pregnancy loss in this situation carries considerable risks for the mother. The reasons for and against elective termination should be discussed with the patient (Grade 2C)
- In the case of presentation beyond 32 weeks gestation, it may be reasonable to deliver the foetus prior to commencement of chemotherapy (Grade 2C)
- Between 24 and 32 weeks, risks of foetal chemotherapy exposure must be balanced against risks of prematurity following elective delivery at that stage of gestation (Grade 1C)
- The risk-benefit ratio must be carefully considered before using any drugs in pregnancy (Grade 1C)
- Where AML induction chemotherapy is delivered, a standard daunorubicin, cytarabine 3 + 10 schedule should be used (Grade 1B)
- Chemotherapy should be dosed according to actual body weight and adjustments made for weight changes during treatment (Grade 1C)
- Quinolones, tetracyclines and sulphonamide use should be avoided in pregnancy (Grade 1B)
- Amphotericin B or lipid derivatives are the antifungal of choice in pregnancy (Grade 2C)
- Cytomegalovirus (CMV)-negative blood products should be administered during pregnancy regardless of CMV serostatus (Grade 1B)
- A course of corticosteroids should be considered if delivery is anticipated between 24 and 35 weeks gestation, given over a 48-h period during the week prior to delivery (Grade 1A)
- Use of magnesium sulphate should be considered in the 24 h prior to delivery if this is before 30 weeks gestation (Grade 1A)
- Where possible, delivery should be planned for a time when the woman is at least 3 weeks post-chemotherapy to minimize risk of neonatal myelosuppression (Grade 1C)
- Planned delivery is easier to manage than spontaneous labour; induction of labour is usually advised (Grade 2C)
- Epidural analgesia should be avoided in a woman who is significantly thrombocytopenic (platelet count $<80 \times 10^9/l$) and/or neutropenic (white blood cell count $<1 \times 10^9/l$): (Grade 1C)
- Elective caesarean section should only be recommended for obstetric indications (Grade 2C)
- Antibiotics should be administered during and after premature rupture of membranes and delivery (Grade 1C)

Key words: acute myeloid leukaemia, pregnancy, chemotherapy, foetus, teratogenic risk.

Scope

Methodology

Literature review. The guideline group was selected to be representative of UK-based medical practitioners with expertise in the management of acute myeloid leukaemia (AML). Recommendations are based on review of the literature using MEDLINE and PUBMED up to December 2013 under the heading: 'acute myeloid leukaemia', 'pregnancy' and 'chemotherapy'.

Recommendation grading. The Grading of Recommendations Assessment, Development

and Evaluation (GRADE) nomenclature was used to evaluate levels of evidence and to assess the strength of recommendations. The GRADE criteria are specified in the BCSH guidance pack (http://www.bcshguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html) and the GRADE working group website (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Writing Group Membership and Review Arrangements. SA, GJ, DC, NR and CC are con-

sultant haematologists. PM is a consultant obstetrician and NE a consultant neonatologist. The writing group produced the draft guideline, which was subsequently revised by consensus by members of the Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH). The guideline was then reviewed by the haemato-oncology sounding board of the British Society for Haematology (BSH). This comprises 50 or more members of the BSH who have reviewed this guidance and commented on its content and applicability in the UK setting. It has also been reviewed by the UK AML National Cancer Research Network (NCRN) working group and by representatives of Leukaemia Care but they do not necessarily approve or endorse the contents.

Background

This guidance has been developed because the BCSH haematology taskforce have decided that a degree of consensus or uniformity is likely to be beneficial to patient care despite a low quality evidence base. As a result, whilst the literature has been reviewed, many of the recommendations outlined are, by necessity, derived from expert opinion rather than rigorous trials. This is reflected in the grade of evidence assigned to recommendations. The guidance may not be appropriate to every patient and individual patient circumstances may dictate an alternative approach. The management of acute promyelocytic leukaemia in pregnancy has been addressed separately within recent European guidelines (Sanz et al, 2009) and will not be further discussed within the current guidance.

Introduction

Leukaemia during pregnancy is uncommon, occurring in approximately one in 75 000 to one in 100 000 pregnancies. Acute leukaemia accounts for the vast majority of these presentations with acute lymphoblastic leukaemia representing approximately one-third and acute myeloblastic leukaemia (AML) two-thirds of cases (Hurley et al, 2005).

Diagnosis of malignancy during pregnancy poses a huge challenge to the pregnant patient, her family and the medical team. The fact that optimal anti-leukaemic treatment may be associated with adverse foetal outcomes including malformation or death raises a complicated maternal-foetal conflict. The dilemma faced by women in pregnancy at gestations where delivery is not an option is very real and patients need sufficient

time and considerable support in making their decisions.

Diagnosis

Diagnosis of leukaemia in pregnancy is more challenging than in non-pregnant individuals because anaemia, which can be multifactorial, is relatively common in pregnancy. Initial suspicion of a more serious cause for anaemia is usually triggered by an abnormal blood count and blood film appearances. Whilst both thrombocytopenia and anaemia are relatively common findings in pregnancy, neutropenia is more rare and merits further investigation or close monitoring. The presence of circulating blasts in a blood film suggests a diagnosis of haematological malignancy and is an indication for bone marrow biopsy. The investigations listed in Table 1 should be undertaken before a marrow biopsy is performed.

Table 1

Essential investigations

Full blood count and blood film examination Vitamin B12, folate and ferritin measurement Coagulation screen Renal and liver function tests

Diagnostic criteria

The diagnostic criteria for AML are the same in a pregnant patient as in non-pregnant women. These criteria are defined in the World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms (Vardiman et al, 2009). Where a diagnosis of leukaemia is suspected, care must be taken to ensure that marrow samples are directed for immunophenotypic, cytogenetic and molecular analysis to allow accurate sub-typing and understanding of prognostic features.

Management at diagnosis

Patients diagnosed with AML during pregnancy should be managed jointly by consultant haematologists, obstetricians, anaesthetists and neonatologists. Consideration should be given to the health of both mother and baby and the informed wishes of the mother. The woman should be fully informed about the diagnosis, treatment of the disease and possible complications during pregnancy.

Treatment delays may compromise maternal outcome without improving the outcome for the foetus (Greenlund et al, 2001). Without treatment, maternal death can occur within weeks

or months (Cardonick & Iacobucci, 2004). In addition, leukaemia in a pregnant woman carries an increased risk of miscarriage, foetal growth restriction and perinatal mortality (Reynoso et al, 1987; Cardonick & Iacobucci, 2004; Cheghoum et al, 2005). The earlier in gestation the diagnosis of leukaemia is made, the higher the incidence of spontaneous miscarriage, premature labour and foetal growth restriction. Suspected causes of foetal death include maternal anaemia, disseminated intravascular coagulation and leukaemic cells affecting blood flow, nutrient exchange and oxygen delivery in the intervillous spaces of the placenta (Cardonick & Iacobucci, 2004). Delaying treatment would therefore have an adverse outcome for both mother and baby and, unless the pregnancy is advanced, treatment should be commenced as early as possible. Involvement of the multidisciplinary team in discussing options with the woman, whilst taking account of her stage of pregnancy, is essential.

Issues of management in the first trimester

The earlier in pregnancy that a diagnosis of AML is made, the higher the risks to that pregnancy. The patient should be counselled regarding risks to the pregnancy, risks of continuing with the pregnancy and the importance of timely chemotherapy for the AML.

Spontaneous abortion before 12 weeks gestation is common, occurring in 20% of confirmed viable pregnancies in healthy women. Rates are even higher in women with AML (Doll et al, 1988; Cardonick & Iacobucci, 2004). Owing to the high risk of spontaneous miscarriage, significant foetal malformation and foetal death as a result of AML, its complications and its treatment, it is reasonable to consider elective termination of pregnancy when a diagnosis is made in the first trimester (Grade 2C). Elective termination of pregnancy is considered to be safer for the mother, than taking the risk of a spontaneous miscarriage given that the platelet count and coagulation parameters can be more tightly controlled in the elective situation. Medical termination of pregnancy is preferable to surgical intervention but both can be managed if there is a tight control of haemostasis.

Issues of management in the second and third trimesters

Chemotherapy delivered during the second and third trimesters rarely causes congenital malformation, but does increase the risk of late miscarriage, prematurity, foetal growth restriction, neonatal neutropenia and sepsis (Doll et al, 1988; Ebert et al, 1997; Cardonick & Iacobucci, 2004). However,

successful chemotherapy treatments during the second and third trimesters in a host of different malignant conditions, including acute leukaemia, are well documented and delivery of a non-malformed, healthy baby is still the most likely outcome. The relatively low risk of chemotherapy to the foetus should be emphasized, whilst acknowledging that the longterm effects, if any, on the infant remain uncertain. The woman should also be informed that delaying chemotherapy would carry a significant risk to her health and her baby, and would therefore not be advisable. The advice, in second and third trimesters, would therefore usually be to continue with the pregnancy and start chemotherapy. Particular consideration needs to be given, however, to balancing the risks of foetal prematurity and risks of foetal chemotherapy exposure later in the third trimester.

Survival following delivery at or beyond 28 weeks gestation of an otherwise 'well' foetus are >90% in most large centres, but even higher (>95%) if the baby is delivered at or beyond 32 weeks gestation. It may be considered reasonable to deliver the baby before commencing chemotherapy if a woman presents at 30–32 weeks gestation. However, although short-term morbidity rates are also low at these gestations, there is a linear relationship between decreasing rates of minor neurocognitive impairment as gestation increases towards 36 weeks. Chemotherapy should not be given after 36 weeks' gestation because spontaneous delivery is increasingly likely to occur before the bone marrow has recovered. The implications of starting chemotherapy in the third trimester and the risks to the woman of delaying chemotherapy to gain advantage for the baby need to be discussed with the mother.

At all gestations below 36 weeks the woman should have an opportunity to discuss the mortality and morbidity rates, specific to the stage of pregnancy, associated with premature delivery with an experienced neonatologist. Between 24 and 28 weeks the foetal risks related to prematurity are high and, since chemotherapy appears to carry a low risk to the foetus, delivery would not usually be advised and treatment should not be delayed. Survival rates are higher and disability rates lower for gestations beyond 28 weeks and therefore the risks of prematurity need to be weighed against the risk of chemotherapy. Overall, the diagnosis of AML beyond the first trimester does not usually require termination or very early delivery. Decisions to delay delivery by a week or two, to confer an advantage for babies

at critical gestations, for example 26 weeks, should only be taken within the multidisciplinary team setting.

Decisions need to be made by the haematologists, obstetricians and neonatologists in conjunction with the mother as to the relative risks of early induction of labour and the likelihood of foetal survival, in order that treatment plans can be individualized.

Recommendations

- Pregnant women should be managed by a multidisciplinary team that includes haematologists, obstetricians, neonatologists and anaesthetists (Grade 1C)
- As for non-pregnant patients, AML should be diagnosed using the WHO classification (Grade 1A)
- Women diagnosed with AML in pregnancy should be treated without delay after full and frank discussion with the patient (Grade 1B)
- When the diagnosis of AML is made in the first trimester, a successful pregnancy outcome is unlikely and spontaneous pregnancy loss in this situation carries considerable risks for the mother. The reasons for and against elective termination should be discussed with the patient (Grade 2C)
- In the second trimester (13–24 weeks), consideration should be given to commencing induction chemotherapy and allowing the pregnancy to proceed, after careful discussion with patient and obstetric specialists (Grade 2C)
- Between 24 and 32 weeks risks of foetal chemotherapy exposure must be balanced against risks of prematurity following elective delivery at that stage of gestation (Grade 1C)
- When presentation is beyond 32 weeks gestation, it may be reasonable to deliver the foetus prior to commencement of chemotherapy (Grade 2C)
- Chemotherapy should be avoided at or beyond 36 weeks gestation and elective delivery is recommended (Grade 1C)

Chemotherapy and complications

When pregnancy is not advanced enough to consider early induction of labour, combination chemotherapy with daunorubicin and cytarabine as per standard AML protocols should be offered (daunorubicin 60 mg/m²/d by intravenous infusion on days one, three and five and cytarabine 100 mg/m² 12-hourly by intravenous push on days one to ten inclusive). Whilst this is a reg-

imen considered standard in the UK, internationally other anthracycline-based regimens are favoured and there are no data to support the use of one specific regimen over another. There are also no data, however, to support the use of higher dose daunorubicin (90 mg/m² on days 1, 3, 5) in this patient group and this approach is not recommended.

In most series, pregnant women have been dosed on their actual body weight with dose adjustments for weight gain during pregnancy (Cardonick & Iacobucci, 2004). This seems reasonable given that the increase in blood volume consequent upon pregnancy and the increase rate of renal drug clearance may act to reduce the area under the curve for drug bioavailability. The general side effects and risks of chemotherapy in a pregnant woman being treated for AML are, in large part, similar to those risks in a non-pregnant individual. These include the risk of sepsis, but of course the potential for teratogenicity is of specific relevance and often at the forefront of the patient's mind.

Teratogenic risk

The risk of teratogenesis following cancer treatment appears to be lower than commonly estimated from the available animal data. Therapeutic doses used in humans are often lower than the minimum teratogenic dose applied in animals. Animal data will clearly only apply clinically if the teratogenic dose is that which is used in practice (Yaffe & Briggs, 2003). First trimester exposure to chemotherapy has been associated with 10–20% risk of major malformation (Weisz et al, 2004). This risk was found to be lower with a single chemotherapy agent compared to a combination regimen (Doll et al, 1988). A summary of data is presented in Table 2.

Impact of anthracyclines

Most foetal malformations observed after anthracycline treatment seem to occur during the first trimester, especially with exposure between 2 and 8 weeks gestation. In general, daunorubicin or doxorubicin should be used in preference to idarubicin, as the latter is more lipophilic, favouring more placental transfer.

It is still a matter of debate whether in utero exposure to anthracyclines in general is cardiotoxic to the foetus. However, serial prenatal sonographic assessment of foetal cardiac function might have a role in monitoring anthracycline cardiotoxicity or cardiac failure (Meyer–Wittkopf et al, 2001). Transient neonatal cardiomyopathy has been reported with idarubicin but not with

Table 2

The outcome of pregnancies in cancer patients exposed to chemotherapy

Study references	Study period	Cases (n)	Diagnosis (n)	Trimester treatment commenced (n)	Treated with chemotherapy, n	Outcome
Cheghoum et al (2005)	1988–2003	37	AML (31) ALL (6)	1st (9) 2nd (10) 3rd (18)	37	15 spontaneous or therapeutic abortion 23 healthy babies (one set of twins) of whom 15 were exposed to chemotherapy
Turchi and Villasis (1988)	Pre–1988	28	AML (10) ALL (10) NHL (3) Solid tumours (5)	1st (4) 2nd (15) 3rd (9)	28	24 infants (one set of twins) of whom four had reversible pathology. Two materno-foetal deaths due to maternal malignancy
Aviles and Niz (1988)	1963–1981	23	AML (8) ALL (12)	1st (11) 2nd (5) 3rd (2)	23	Five mothers and foetuses died during induction. 20 children of 18 mothers were evaluated No foetal malformation seen
Reynoso et al (1987)	1968–1986	58	AML (39) ALL (19)	Mixed gestations	53	50 live infants 28 premature infants Four low birth weight babies, one child had a congenital anomaly and later developed neuroblastoma
Van Calsteren et al (2010)	1998–2008	180	46% breast cancer 18% haematological	Mixed gestations	62 (chemotherapy +/- radiotherapy +/- surgery)	The prevalence of preterm labour was increased (11.8%; P<0.05). Higher proportion of small-for-gestational-age children (birth weight below 10th percentile) was observed (24.2%; P<0.05). No increased incidence of congenital malformations

AML, acute myeloid leukaemia; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; NHL, non-Hodgkin lymphoma.

doxorubicin (Meyer–Wittkopf et al, 2001; Cardonick & Iacobucci, 2004).

Impact of cytarabine

Experience of cytarabine administration during pregnancy is limited. The fact that it is an anti-metabolite, however, raises concerns regarding its safety (Shapira et al, 2008). As with the use of anthracyclines, most foetal malformations seem to occur after exposure during the first trimester. Congenital malformations, including limb malformation, have been associated with its use in the first trimester, either alone or in combination with other chemotherapeutic agents (Wagner et al, 1980; Schafer, 1981; Artlich et al, 1994; Ebert et al, 1997). Transient cytopenias, intrauterine foetal death, foetal growth restriction and neonatal death secondary to sepsis have been reported with its use during all trimesters (Cantini & Yanes, 1984; Aviles & Niz, 1988) though the risk is relatively small.

Role of hydroxycarbamide

Whilst there are few data to provide meaningful comment on the effects of hydroxycarbamide in pregnancy, it seems reasonable to avoid the use of this agent except in cases of high white cell count (greater than $100 \times 10^9/l$) where the clinician believes early count control with hydroxycarbamide may improve the outcome.

Recommendations

- The risk-benefit ratio must be carefully considered before using any drugs in pregnancy (Grade 1C)
- Where AML induction chemotherapy is delivered, a standard daunorubicin, cytarabine 3+10 schedule should be used (Grade 1B)
- Chemotherapy should be dosed according to actual body weight and adjustments made for weight changes during treatment (Grade 1C)

Ongoing management during pregnancy

Women with AML who undergo chemotherapy during pregnancy should be offered regular obstetric haematological review with fortnightly ultrasound scans for growth and foetal wellbeing to detect foetal growth restriction. An anaesthetic review should be carried out in the antenatal period.

Sepsis and pregnancy

Between 2006 and 2008 sepsis rose to be the leading cause of direct maternal deaths in the UK, with deaths due to group A streptococcal infection (GAS) rising to 13 women per year. Severe sepsis with acute organ dysfunction has a mortality rate of 20–40%, which increases to 60% if septic shock develops.

Women receiving chemotherapy for AML during pregnancy are at increased risk of sepsis. Changes in the immune system in pregnancy per

se also make a woman more susceptible to infection. In addition, the signs and symptoms of sepsis in pregnant women may be less typical than in the non-pregnant population and are not necessarily present in all cases. Therefore there should be vigilance for signs of infection and a high index of suspicion is necessary. If there is evidence of sepsis the woman should be managed by a senior team of haematologists, obstetricians and anaesthetists (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2012a,b).

Women are at particular risk if they have spontaneous pre-term premature rupture of membranes (PPROM). If the woman presents with PPRM and has evidence of myelosuppression, delivery should be expedited because of the significant risk of maternal sepsis, regardless of gestation. If the woman presents with PPRM at gestations 28–34 weeks gestation, but is well with no evidence of myelosuppression, delivery is still the preferred option rather than conservative management, but consideration could be given to delaying delivery by 48 h so that a course of corticosteroids can be administered. Close maternal monitoring in that situation is paramount. The benefits and risks of delaying delivery and corticosteroids at different gestations should be discussed with the mother. In particular, at gestations earlier than 28 weeks, decisions regarding the timing of delivery need to be made by the haematologists, obstetricians and neonatologists in conjunction with the mother. The risk of sepsis and the likelihood of foetal survival need to be considered in order that treatment plans can be individualized.

Supportive therapies in pregnancy

Antiemetics

Nausea and vomiting following chemotherapy is expected and may require treatment. According to the UK Teratology Information Service (UKTIS), the first choice antiemetic drugs are the antihistamines, cyclizine and promethazine (UKTIS 2010). Prochlorperazine and metoclopramide are considered second line agents because they may be associated with maternal dystonic reactions (UKTIS 2010). Ondansetron can be used in cases where first and second line antiemetic therapies have been unsuccessful (Einarson et al, 2004).

Antibiotics

Patients usually suffer severe neutropenia either at presentation or secondary to chemotherapy. The risk of infection is high, especially at induction of delivery and after membrane rupture. Antibiotics

might be considered either for prophylactic or therapeutic purposes. Penicillins, erythromycin, metronidazole and cephalosporins can be safely given. Augmentin (amoxicillin and clavulanate potassium) should be avoided if possible because of an increased risk of neonatal necrotizing enterocolitis. Clindamycin, piperacillin/tazobactam (Tazocin), carbapenems and gentamicin can all be used if sepsis is suspected. Relatively limited data exist regarding the tolerability of aminoglycosides. Quinolones, tetracycline and sulphonamides should be avoided (Lynch et al, 1991).

Antifungal agents

Amphotericin B represents the systemic antifungal drug treatment with which there has been the most experience in pregnancy, with no reports of teratogenesis attributed to it. No human data are available regarding the liposomal or lipid complex preparations, though their lipophilic nature potentially increases transplacental transfer. Animal studies have not, however, revealed evidence of teratogenicity. Ambisome, Abelcet and Amphotericin B share a US Food and Drug Administration (FDA) pregnancy category B rating (<http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>). Azoles have been demonstrated to have teratogenic effects in animal studies: posaconazole, caspofungin and itraconazole carry a category C rating and fluconazole, category D. Fluconazole is however reasonably widely used in pregnancy but at doses of less than 150 mg/d (King et al, 1998). Given the reduced nephrotoxic effects of lipid-associated drug as compared to standard amphotericin B and the reduced incidence of infusion-related toxicity, liposomal or lipid-complex amphotericin are preferred antifungal agents in the prophylactic and therapeutic setting in pregnancy.

Transfusion requirements

Cytomegalovirus (CMV)-negative blood and blood products should be administered during pregnancy irrespective of serological CMV status (to prevent congenital CMV) but are not needed during labour. In an emergency, if CMV-negative products are not available then standard leucodepleted products should be used (Department of Health 2012).

Recommendations

- Quinolones, Augmentin, tetracyclines and sulphonamides use should be avoided in pregnancy (Grade 1B)
- Amphotericin B or lipid derivatives are antifungal agents of choice in pregnancy (Grade 2C)
- CMV-negative blood products should be administered during pregnancy regardless of CMV serostatus (Grade 1B)

Preparation for and management of delivery

Planned delivery is preferable to allow timely administration of subsequent chemotherapy. Plans should be made for elective delivery as soon as foetal maturity allows but should be carefully timed and delivery should be avoided during the maternal nadir period, usually 2–3 weeks after treatment. This should allow the mother's blood counts to be improving rather than deteriorating. The delay of delivery for 2–3 weeks after chemotherapy also facilitates foetal drug excretion via the placenta thus reducing the risk of neonatal myelosuppression. Chemotherapeutic agents administered shortly before delivery might not have been eliminated from the foetus, and drugs might therefore persist in the newborn. This is especially true for preterm babies, who have a limited ability to metabolize or excrete drugs due to the immaturity of the liver and kidneys.

Vaginal delivery is preferable to caesarean section because of the lower risks of infection and quicker recovery and therefore induction of labour is normally recommended, elective caesarean section only being advised for obstetric indications. The woman should be informed of the risks specific to caesarean section and induction of labour. Because of the advantages of a vaginal delivery, if labour has not established after a course of prostin pessaries, consideration may be given to a rest period and then starting the induction process again, although the woman should be informed that the chance of a caesarean section in this situation is higher. The risk of neonatal myelosuppression overall is low and therefore foetal scalp sampling and the use of foetal scalp electrodes, ventouse and forceps is not contraindicated.

Early involvement of the anaesthetic team, to discuss methods of pain control, is recommended. If the mother is moderately to severely neutropenic (white cell count $<1 \times 10^9/l$) or is thrombocytopenic (platelet count $<80 \times 10^9/l$) epidural analgesia is not recommended because of the risk of haematoma and infection. Alternatives, such as pethidine/diamorphine, should be considered. Intramuscular injections should be avoided if the platelet count is $<50 \times 10^9/l$.

If caesarean section is necessary in a neutropenic or thrombocytopenic woman, it should be performed under general anaesthesia rather than a regional block (epidural/spinal), again because of the risk of haematoma/infection. If a caesarean section is necessary and the woman has a platelet count $<50 \times 10^9/l$, consultant haematological involvement is paramount so that platelets are

available to cover the operation. Intravenous access should be gained and antibiotic prophylaxis should be used during and after membrane rupture and delivery.

Dexamethasone or betamethasone should be given when preterm delivery is anticipated at gestations of 24–35 weeks, to reduce the risks associated with prematurity, including respiratory distress syndrome, intraventricular haemorrhage, necrotizing enterocolitis and cerebral palsy. Whenever possible, these drugs should be given for 48 h within the week prior to planned pre-term delivery (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2010).

Magnesium sulphate has also been demonstrated to reduce the chance of cerebral palsy and should be considered in the 24 h before delivery, if delivery is anticipated before 30 weeks (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011).

Because of the increased risk of postpartum haemorrhage in women with AML, active management of the third stage is recommended. This includes administration of oxytocin 10 iu with the delivery of the anterior shoulder or immediately after birth of the baby and before the cord is clamped and cut. Consideration should be given to a prophylactic Syntocinon infusion (20 iu in 500 ml Hartmann/0.9% sodium chloride) over 4 h following delivery. Management of postpartum haemorrhage should otherwise be the same as in other pregnant women although consideration should be given to early recourse to carboprost, examination in theatre, balloon tamponade and a B-Lynch suture if there is continuing haemorrhage. In this situation it is imperative that there is consultant obstetric, anaesthetic and haematological involvement.

For women who are Rh D negative, standard anti-D immunoglobulin prophylaxis should be given (Qureshi et al, 2014). For patients who have a platelet count $<30 \times 10^9/l$, anti-D should be given subcutaneously or intravenously if an appropriate product is available. If Rh D-positive platelets need to be given to a woman who is Rh D-negative, recent BCSH guidelines should be followed (Qureshi et al, 2014).

Recommendations

- A course of corticosteroids should be considered if delivery is anticipated between 24 and 35 weeks gestation, given over a 48 h period during the week prior to delivery (Grade 1A)
- Use of magnesium sulphate should be considered in the 24 h prior to delivery if this is before 30 weeks gestation (Grade 1A)

- Where possible, delivery should be planned for a time when the woman is at least 3 weeks post-chemotherapy to minimize risk of neonatal myelosuppression (Grade 1C)
- Planned delivery is easier to manage than spontaneous labour: induction of labour is usually advised (Grade 2C)
- Epidural analgesia should be avoided in a woman who is significantly thrombocytopenic (platelet count $<80 \times 10^9/l$) and/or neutropenic (white blood cell count $<1 \times 10^9/l$): (Grade 1C)
- Elective caesarean section should only be recommended for obstetric indications (Grade 2C)
- Antibiotics should be administered during and after premature rupture of membranes and delivery (Grade 1C)

Management post-delivery

After delivery, appropriate AML consolidation therapy should be planned to be completed as soon as feasible, taking account of remission status, prognostic risk factors and the number of cycles already given prior to delivery, in much the same way as would be done in the non-pregnant patient. It is important to try and avoid mother-baby separation as much as possible, especially over the first few postnatal days. This may dictate the optimal timing of further chemotherapy.

Pregnant women are at increased risk of venous thromboembolism, particularly in the first 10 d after delivery. A risk assessment should be made at delivery and if low molecular weight heparin is recommended this should be given 4 h after delivery, providing the platelet count is $>50 \times 10^9/l$. This should be continued for either 10 d or 6 weeks depending on risk factors and magnitude of risk as per the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2009).

Breastfeeding is not recommended whilst the mother is undergoing chemotherapy and until at least 2 weeks following chemotherapy completion. Local policies should be followed regarding lactation suppression, menstruation suppression and contraception.

Neonatal follow up

In most cases, babies will be born at, or near, term and have minimal, if any, on-going morbidity. However, the potential for adverse effects on the infant may be paramount in parents' minds, and reassurance from the paediatric team may be important. Where

cardiotoxic drugs have been administered antenatally, the use of a postnatal echocardiogram, whilst unproven, may provide reassurance for the parents. Long-term growth problems do not appear likely, but there is potential for impact on neurocognition. Available data do not allow this risk to be well quantified, but again, many parents may find it reassuring to be offered follow-up during early infancy.

Acknowledgements

SA chaired the group, reviewed the literature and wrote the initial draft of the manuscript. GLJ reviewed the literature, revised the manuscript and represented the BCSH. NR (representing the NCRN AML Working Group), DC and CC reviewed the literature and revised the manuscript. PM reviewed the literature and revised the manuscript with an emphasis on obstetric issues. NE reviewed the literature and revised the manuscript with an emphasis on neonatal issues. The authors wish to thank Andrew McGregor, haematology speciality trainee, for assistance in reviewing the literature and for services as a medical writer. The authors would like to thank the BCSH haemato-oncology task force and the BSH sounding board, BCSH executive committee, Leukaemia Care and the UK NCRN AML working group for their support in preparing these guidelines.

Declarations of interest

The BCSH paid the expenses incurred during the writing of this guidance. A medical writer's fee was met by the BCSH. None of the authors had conflicts of interest to declare.

Review process

Members of the writing group will inform the writing group. Chair if any new pertinent evidence becomes available that would alter the strength of the recommendations made in this document or render it obsolete. The document will be archived and removed from the BCSH current guidelines website if it becomes obsolete. If new recommendations are made an addendum will be published on the BCSH guidelines website (<http://www.bcsghguidelines.com>). If minor changes are required due to changes in level of evidence or significant additional evidence becomes available to support current recommendations a new version of the guidance will be issued on the BCSH website.

Disclaimer

While the advice and information in these guidelines is believed to be true and accurate at the time of

going to press, neither the authors, the British Society for Haematology nor the publishers accept any legal responsibility for the content of these guidelines.

References

- Artlich, A., Moller, J., Kruse, K., Gortner, L., Tschakaloff, A. & Schwinger, E. (1994) Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukaemia — neonatal and infantile course. *European Journal of Pediatrics*, 153, 488—491.
- Aviles, A. & Niz, J. (1988) Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Medical and Pediatric Oncology*, 16, 3—6.
- Cantini, E. & Yanes, B. (1984) Acute myelogenous leukemia in pregnancy. *Southern Medical Journal*, 77, 1050—1052.
- Cardonick, E. & Iacobucci, A. (2004) Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncology*, 5, 283—291.
- Cheghoum, Y., Vey, N., Raffoux, E., Huguet, F., Pigneux, A., Witz, B., Pautas, C., de Botton, S., Guyotat, D., Liore, B., Fegueux, N., Garban, F., Saad, H. & Thomas, X. (2005) Acute leukaemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*, 104, 110—117.
- Department of Health. (2012) SaBTO (Advisory Committee on the safety of Blood, Tissues and Organs) Cytomegalovirus Tested Blood Components Position Statement. UK Department of Health. [Date accessed 1 June 2014]. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215125/dh_133086.pdf
- Doll, D.C., Ringenberg, Q.S. & Yarbrow, J.W. (1988) Management of cancer during pregnancy. *Archives of Internal Medicine*, 148, 2058—2064.
- Ebert, U., Loffler, H. & Kirich, W. (1997) Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacology and Therapeutics*, 74, 207—220.
- Einarson, A., Maltepe, C., Navioz, Y., Kennedy, D., Tan, M.P. & Koren, G. (2004) The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111, 940—943.
- Greenlund, L.J., Letendre, L. & Tefferi, A. (2001) Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leukemia & Lymphoma*, 41, 571—577.
- Hurley, T.J., McKinnel, J.V. & Irani, M.S. (2005) Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstetric and Gynecology Clinics of North America*, 32, 595—614.
- King, C.T., Rogers, P.D., Cleary, J.D. & Chapman, S.W. (1998) Antifungal therapy during pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, 27, 1151—1160.
- Lynch, C.M., Sinnott, 4th, J.T., Holt, D.A. & Herold, A.H. (1991) Use of antibiotics during pregnancy. *American Family Physician*, 43, 1365—1368.
- Meyer-Wittkopf, M., Barth, H., Emons, G. & Schmidt, S. (2001) Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 18, 62—66.
- Qureshi, H., Massey, E., Kirwan, D., Davies, T., Robson, S., White, J., Jones, J. & Allard, S. (2014) BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion Medicine*, 24, 8—20.
- Reynoso, E.E., Shepherd, F.A., Messner, H.A., Farquharson, H.A., Garvey, M.B. & Baker, M.A. (1987) Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *Journal of Clinical Oncology*, 5, 1098—1106.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2009) Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Clinical Guideline No. 37a.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 1 June 2014]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2010) Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. Green-top Clinical Guideline No. 7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 1 June 2014]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2011) Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy. Scientific Impact Paper No. 29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 3 June 2014]. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/SIP_No_29.pdf
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2012a) Bacterial Sepsis in Pregnancy. Green-top Clinical Guideline No. 64a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 1 June 2014]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/25.4.12GTG64a.pdf>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2012b) Bacterial Sepsis Following Pregnancy. Green-top Clinical Guideline No. 64b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 1 June 2014]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/11.6.12GTG64b.pdf>
- Sanz, M.A., Grimwade, D., Tallman, M.S., Lowenberg, B., Fenaux, P., Estey, E.H., Naoe, T., Lengfelder, E., Buchner, T., Doehner, H., Burnett, A.K. & Lo-Coco, F. (2009) Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 113, 1875—1891.
- Schafer, A.I. (1981) Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. *Archives of Internal Medicine*, 141, 514—515.
- Shapira, T., Pereg, D. & Lishner, M. (2008) How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Reviews*, 22, 247—259.
- Turchi, J.J. & Villasis, C. (1988) Anthracycline in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer*, 61, 435—440.
- UKTIS. (2010) Treatment of Nausea and Vomiting in Pregnancy. UK Teratology Information Service, Newcastle upon Tyne, UK.
- Van Calsteren, K., Heyns, L., De Smet, F., Van Eycken, L., Gziri, M.M., Van Gemert, W., Halaska, M., Vergote, I., Ottevanger, N. & Amant, F. (2010) Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 683—689.
- Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Le Beau, M.M., Hellstrom-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C.D. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937—951.
- Wagner, V.M., Hill, J.S., Weaver, D. & Baehner, R.L. (1980) Congenital abnormalities in baby born to cytarabine treated mother. *Lancet*, 316, 98—99.
- Weisz, B., Meirrow, D., Schiff, E. & Lishner, M. (2004) Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 4, 889—902.
- Yaffe, S. & Briggs, G.G. (2003) Is this drug going to harm my baby? *Contemporary Obstetrics & Gynecology*, 48, 57—68.

Клінічні рекомендації для діагностики та лікування гострої мієлоїдної лейкемії під час вагітності

Sahra Ali¹, Gail L. Jones², Dominic J. Culligan³, Philippa J. Marsden⁴,
Nigel Russell⁵, Nicholas D. Embleton⁶ and Charles Craddock⁷
on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

¹Department of Haematology, Hull Royal Infirmary, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull

²Department of Haematology, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

³Department of Haematology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen

⁴Department of Women's Services, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

⁵Department of Haematology, Nottingham City Hospital, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham

⁶Department of Paediatrics, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

⁷Department of Haematology, University of Birmingham, Birmingham, UK

©2015 John Wiley & Sons Ltd

British Journal of Haematology, 2015, 170, 487–495

First published online 17 June 2015

doi: 10.1111/bjh.13554

Correspondence: Sahra Ali, BCSH Administrator, British Society for Haematology,
100 White Lion Street, London, N1 9PF, UK. E-mail: bcsh@b-s-h.org.uk

Загальні рекомендації

- Вагітні повинні знаходитися під наглядом багатопрофільної команди лікарів, до якої входять гематологи, акушери-гінекологи, неонатологи та анестезіологи (Ступінь 1C)
- Діагноз гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) у невагітних пацієнток встановлюють згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (Ступінь 1A)
- Лікування жінок із ГМЛ під час вагітності розпочинають одразу після встановлення діагнозу (Ступінь 1B)
- Якщо діагноз ГМЛ встановлений у першому триместрі вагітності, то благополучне виношування вагітності є малоімовірне, і мимовільне переривання вагітності в цій ситуації обумовлює значні ризики для матері. Пацієнтку інформують щодо показання та протипоказання до переривання вагітності та передчасних пологів (Ступінь 2C)
- У випадку встановлення діагнозу після 32 тижнів вагітності проводять пологи перед початком хіміотерапії (Ступінь 2C)
- У разі встановлення діагнозу між 24 і 32-м тижнями вагітності зважують ризики впливу хіміотерапії на плід та ризики від запланованих передчасних пологів у цьому терміні гестації (Ступінь 1C)
- Співвідношення користі-ризиків ретельно враховують перед призначенням будь-яких ліків під час вагітності (Ступінь 1C)
- Під час індукційної хіміотерапії ГМЛ призначають стандартну схему: даунорубіцин та цитарабін «3+10» (Ступінь 1B)
- Хіміотерапію розраховують на фактичну масу тіла з подальшим коригуванням при зміні маси тіла під час лікування (Ступінь 1C)
- Хінолони, тетрацикліни та сульфонамід протипоказані під час вагітності (Ступінь 1B)
- Амфотерицин В або ліпідні похідні є протигрибковими препаратами вибору під час вагітності (Ступінь 2C)
- Під час вагітності призначають цитомегаловірус (ЦМВ)-негативні препарати крові, незалежно від ЦМВ-серологічного статусу (Ступінь 1B)
- Якщо пологи заплановані в терміні 24-35 тижнів вагітності, призначають 48-годинний курс кортикостероїдів за тиждень до пологів (Ступінь 1A клас)
- Сульфат магнію призначають за 24 години до пологів при терміні до 30 тижнів вагітності (Ступінь 1A клас)
- Планові пологи проводять через щонайменше 3 тижні після хіміотерапії, щоб мінімізувати ризик мієлосупресії в новонародженого (Ступінь 1C)
- Заплановані пологи легше вести, ніж мимовільні; зазвичай рекомендують штучну стимуляцію пологів (Ступінь 2C)
- Епідуральна анестезія протипоказана пацієнткам зі значною тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів <80x10⁹/л) та/або нейтропенією (кількість лейкоцитів <1x10⁹/л): (Ступінь 1C)
- Пологи шляхом кесаревого розтину проводять тільки за акушерськими показаннями (Ступінь 2C)
- Антибіотики вводять під час і після передчасного відходження навколорідинних вод та пологів (Ступінь 1C)

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, вагітність, хіміотерапія, плід, тератогенний ефект.

Сфера застосування

Методологія

Огляд літератури. До робочої групи увійшли лікарі-практики Великої Британії, які мають досвід лікування ГМЛ. Рекомендації засновані на огляді літератури з використанням наукових медичних баз даних MEDLINE і PUBMED, наявних до грудня 2013 р., із заголовками, які містили такі ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, вагітність і хіміотерапія.

Шкала оцінювання рекомендацій. Систему оцінки, розробки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (система GRADE) використовували для оцінювання рівня достовірності доказів та переконливості рекомендацій. Критерії системи GRADE зазначені у настановах Британського комітету зі стандартів у гематології (http://www.bcshguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDA-

TION/43_GRADE.html) та на веб-сайті робочої групи (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Склад робочої групи та огляд порядку викладу програми. SA, GJ, DC, NR та CC — консультанти гематологи. PM — консультант акушер-гінеколог, NE — консультант неонатолог. Робоча група підготувала проект рекомендацій, згодом переглянутий консиліумом членів Цільової робочої групи онкогематологів Британського комітету зі стандартів у гематології (BCSH). Рекомендації затверджені комісією онкогематологів Британського товариства гематологів (BSH). До складу останньої входить понад 50 членів BSH, які проаналізували ці рекомендації і прокоментували їх застосування у Великій Британії. Рекомендації також розглянуті Національною онкологічною науковою мережею з лікування ГМЛ Великої Британії (NCRN) та представниками Центру лікування лейкемії, які не обов'язково схвалили або підтвердили зміст цих рекомендацій.

Передумова

Ці рекомендації розроблені в результаті того, що члени Цільової робочої групи онкогематологів Британського комітету зі стандартів у гематології (BCSH) дійшли висновку, що певний консенсус або однастайність є корисними в тактиці лікування, незважаючи на низьку якість доказової бази. Після огляду літератури більшість обраних рекомендацій відтворює експертну думку, а не наукові клінічні дослідження. Це відображено в ступені доказовості, присвоєному рекомендаціям. Рекомендації, можливо, не підійдуть усім пацієнтам, і за певних обставин будь-який пацієнт може потребувати альтернативного підходу до лікування. Тактика лікування гострого промієлоцитарного лейкозу під час вагітності висвітлена окремо в рамках останніх Європейських рекомендацій (Sanz *та ін.*, 2009) і не представлена в цих рекомендаціях.

Вступ

Розвиток лейкемії під час вагітності спостерігається рідко — приблизно від 1:75 000 до 1:100 000 вагітностей. Переважна більшість випадків — це гострий лейкоз, серед яких гостра лімфобластна лейкемія становить близько однієї третини, а гострий мієлобластний лейкоз — дві третини випадків (Hugley *та ін.*, 2005).

Діагностика злоякісних новоутворень під час вагітності є значною проблемою для вагітної пацієнтки, її сім'ї та медичних працівників.

Той факт, що оптимальне лікування лейкозу пов'язане з несприятливим впливом на плід, у тому числі на вади розвитку або летальний наслідок, приводить до складного конфлікту вибору між матір'ю та плодом. Дилема, з якою стикаються вагітні жінки в терміні вагітності, коли не можна провести пологи, є дуже реальною, пацієнткам потрібен час і підтримка для прийняття рішень.

Діагноз

Встановлення діагнозу лейкемії під час вагітності є складнішим, ніж у невагітних пацієнток, оскільки анемія може бути багатofакторною і часто спостерігається під час вагітності. Перша підозра на більш серйозну причину анемії виникає за наявності змін в аналізі крові та мазку крові. Незважаючи на те, що і тромбоцитопенія, і анемія є досить поширеними під час вагітності, нейтропенія є більш рідкісною та заслуговує на подальше дообстеження та ретельний моніторинг. Наявність бластів у мазку крові дає змогу встановити діагноз гемобластозу та є показанням для трепанобіопсії. Необхідно провести дослідження, наведені в таблиці 1, до проведення трепанобіопсії.

Діагностичні критерії

Діагностичні критерії ГМЛ однакові як для вагітних, так і для невагітних жінок. Ці критерії визначені в класифікації мієлоїдних новоутворень ВООЗ (Vardiman *та ін.*, 2009). У разі підозри на лейкемію обов'язково відправляють мазки кісткового мозку на імунофенотиповий, цитогенетичний та молекулярний аналізи з метою уточнення підтипу лейкемії та особливостей прогнозу.

Тактика лікування на момент встановлення діагнозу

Ведення вагітних пацієнток із діагнозом ГМЛ забезпечують гематологи, акушери-гінекологи, анестезіологи та неонатологи. При цьому враховують здоров'я матері, дитини, а також усвідомлені бажання матері. Жінку повністю інформують щодо діагнозу, лікування хвороби та можливих ускладнень під час вагітності.

Таблиця 1

Обов'язкові дослідження

Загальний аналіз крові та мазок крові Рівень вітаміну В ₁₂ , фолату і феритину Коагулограма Біохімічний аналіз крові (дослідження функції нирок та печінкові проби)

Несвоечасне лікування може негативно вплинути на матір та плід (Greenlund *та ін.*, 2001). За відсутності лікування смерть матері настає протягом декількох тижнів або місяців (Cardonick & Iacobucci, 2004). Крім того, лейкемія у вагітної підвищує ризик мимовільного викидня, затримки внутрішньоутробного розвитку плода та перинатальної смертності (Reynoso *та ін.*, 1987; Cardonick & Iacobucci, 2004; Cheghoum *та ін.*, 2005). Чим раніше в період вагітності встановлений діагноз лейкемії, тим вища частота мимовільного викидня, передчасних пологів і затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Смерть плода може бути обумовлена наявністю в матері анемії, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та пухлинних клітин, що впливають на кровообіг, обмін поживними речовинами та доставку кисню в міжворсинчатому просторі плаценти (Cardonick & Iacobucci, 2004). Затримка лікування призводить до негативних наслідків як для матері, так і для дитини, тому, якщо вагітність на ранньому терміні, лікування слід розпочати якнайшвидше. Залучення багатопрофільної команди до обговорення варіантів лікування пацієнтки з урахуванням терміну її вагітності є вкрай важливим.

Проблеми тактики лікування в першому триместрі

Чим раніше під час вагітності встановлений діагноз ГМЛ, тим вищі ризики цієї вагітності. Пацієнтка має бути поінформована щодо ризиків вагітності, ризиків збереження вагітності та важливості своєчасного проведення хіміотерапії ГМЛ.

Мимовільний викидень до 12 тижнів вагітності спостерігається у 20% підтверджених життєздатних вагітностей у здорових жінок. Частота його в жінок із ГМЛ вища (Doll *та ін.*, 1988; Cardonick & Iacobucci, 2004). Через високий ризик мимовільного викидня, серйозних вад розвитку плода та смерті плода в результаті ГМЛ, його ускладнень та лікування, розглядається можливість переривання вагітності при встановленні діагнозу в першому триместрі вагітності (Ступінь 2С). Планове переривання вагітності вважається безпечнішим для матері за ризик виникнення мимовільного викидня, через можливість ретельного контролю кількості тромбоцитів та параметрів згортання крові. Перериванню вагітності за медичними показаннями надається перевага перед хірургічним втручанням, однак застосовується обидва варіанти за умови жорсткого контролю показників гемостазу.

Проблеми тактики лікування в другому і третьому триместрах

Хіміотерапія, проведена під час другого та третього триместрів, рідко спричиняє вроджену аномалію, але підвищує ризик пізнього викидня, недоношеності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, нейтропенії новонароджених та сепсису (Doll *та ін.*, 1988; Ebert *та ін.*, 1997; Cardonick & Iacobucci, 2004). Проте застосування успішної хіміотерапії протягом другого і третього триместрів для лікування багатьох різних злоякісних новоутворень, у тому числі гострої лейкемії, описане в науковій літературі, і народження здорової дитини без вад розвитку залишається найбільш імовірним. Необхідно наголосити на порівняно низькому ризику хіміотерапії для плода, однак визнати, що довгострокові наслідки впливу, якщо такі є, на дитину ще не визначені. Пацієнтка повинна бути поінформована, що зволікання з хіміотерапією може суттєво загрожувати її здоров'ю та здоров'ю її дитини. Таким чином, у другому та третьому триместрах рекомендоване збереження вагітності та проведення хіміотерапії. Особливої уваги потребує збалансування ризиків недоношеності плода та ризиків впливу хіміотерапії на плід наприкінці третього триместру.

Виживання під час пологів у терміні 28 тижнів або пізніше та народження відносно здорової дитини в більшості великих центрів становить >90%, навіть вище (>95%), за умови пологів у терміні 32 тижні або пізніше. Можна вважати доцільним проведення пологів до початку хіміотерапії, якщо термін вагітності 30–32 тижні. Проте, хоча короткострокові показники захворюваності є низькими в цей термін вагітності, існує лінійна кореляція між зменшенням частоти невиражених нейрокогнітивних порушень та збільшенням терміну вагітності до 36 тижнів. Хіміотерапію не рекомендують після 36 тижнів вагітності через значну вірогідність мимовільного викидня, перш ніж відновиться кістковий мозок. З матір'ю обговорюють наслідки проведення хіміотерапії в третьому триместрі вагітності та ризики для жінки з відстроченням хіміотерапії з метою виключення негативного впливу на дитину.

У всіх термінах вагітності до 36 тижнів жінку інформують щодо рівня смертності та захворюваності, пов'язаних із терміном вагітності, передчасними пологами за участю досвідченого неонатолога. Ризики для плода в термін між 24 і 28-м тижнями, обумовлені недоно-

шеністю, є високими, і оскільки ризик впливу хіміотерапії на плід низький, проведення пологів не показано, а рекомендоване негайне призначення лікування. При терміні вагітності після 28 тижнів частота виживання вища, а показники інвалідності нижчі, тому ризики недоношеності слід порівняти з ризиками від хіміотерапії. У цілому, встановлення діагнозу ГМЛ після першого триместру зазвичай не потребує переривання вагітності або пологів у дуже ранньому терміні. Рішення щодо відтермінування пологів на тиждень або два з метою поліпшення стану дитини у критичні терміни вагітності, наприклад, 26 тижнів, має приймати тільки багатопрофільна команда.

Гематологи, акушери та неонатологи повинні приймати рішення спільно з матір'ю стосовно відносних ризиків ранньої стимуляції пологів та ймовірності виживання плоду з метою індивідуального підходу до планування лікування.

Рекомендації

- Вагітні повинні знаходитися під наглядом багатопрофільної команди лікарів, до якої входять гематологи, акушери-гінекологи, неонатологи та анестезіологи (Ступінь 1С)
- Діагноз ГМЛ у невагітних пацієнок встановлюють згідно з класифікацією ВООЗ (Ступінь 1А)
- Лікування пацієнок із діагностованим ГМЛ під час вагітності розпочинають одразу після їх повного та відвертого інформування (Ступінь 1В)
- Якщо діагноз ГМЛ встановлений у першому триместрі вагітності, благополучне виношування вагітності є малоймовірне, і мимовільне переривання вагітності в цій ситуації обумовлює значні ризики для матері. Пацієнтку інформують щодо показання та протипоказання до переривання вагітності та передчасних пологів (Ступінь 2С)
- У другому триместрі (13–24 тижнів) розглядають питання щодо початку індукційної хіміотерапії та продовження вагітності після консультації з пацієнткою та акушерами-гінекологами (Ступінь 2С)
- У разі встановлення діагнозу між 24 і 32-м тижнями вагітності зважують ризики впливу хіміотерапії на плід та ризики від запланованих передчасних пологів у цьому терміні гестації (Ступінь 1С)
- У випадку встановлення діагнозу після 32 тижнів вагітності проводять пологи до початку хіміотерапії (Ступінь 2С)

- Хіміотерапія не показана у терміні 36 тижнів вагітності та пізніше, рекомендують проводити планові пологи (Ступінь 1С)

Хіміотерапія та ускладнення

Якщо термін вагітності не дає змоги провести ранню стимуляцію пологів, призначають поєднання хіміотерапії з даунорубіцином та цитарабіном відповідно до стандартних протоколів лікування ГМЛ (даунорубіцин — 60 мг/м²/добу, внутрішньовенно крапельно на 1, 3 і 5 день, цитарабін — 100 мг/м² кожні 12 годин внутрішньовенно протягом 10 днів). Незважаючи на те, що ця схема є стандартом у Сполученому Королівстві, у світовій практиці перевагу надають іншим схемам, які ґрунтуються на антрациклінах; однак немає даних щодо переваг використання однієї схеми порівняно з іншими. Крім того, не існує даних щодо застосування вищих доз даунорубіцину (90 мг/м² на 1, 3, 5-й день) у цій групі пацієнтів, тому цю схему не рекомендують.

У більшості випадків вагітні жінки отримують дозування відповідно до фактичної маси тіла з коригуванням дози при збільшенні маси тіла під час вагітності (Cardonick & Iacobucci, 2004). Це обґрунтовано збільшенням об'єму крові під час вагітності та зростанням ниркового кліренсу препарату, що зменшує площу під кривою біодоступності препарату. Загальні побічні ефекти та ризики хіміотерапії у вагітної жінки, яка проходить терапію ГМЛ, переважно подібні до ризиків у невагітних пацієнок. До них належить ризик сепсису, але, безумовно, потенціальні можливості тератогенного впливу мають специфічну значущість і часто є першим, що турбує пацієнтку.

Тератогенний ризик

Ризик тератогенного ефекту протипухлинного лікування нижчий, ніж зазвичай виявляється в дослідженнях на тваринах. Терапевтичні дози для людини часто нижчі, ніж мінімальна тератогенна доза для тварин. Дані, отримані в дослідженнях на тваринах, застосовують у клінічній практиці лише у випадку, якщо тератогенний ефект виявлений для дози, яку використовують на практиці (Yaffe & Briggs, 2003). Застосування хіміотерапії в першому триместрі обумовлює 10–20% ризику серйозної вади розвитку (Weisz *та ін.*, 2004). Цей ризик виявився нижчим під час терапії одним хіміотерапевтичним препаратом порівняно з комбінованою схемою (Doll *та ін.*, 1988). Підсумкові дані наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Результат вагітності у хворих на рак, яким проводили хіміотерапію

Посилання на дослідження	Термін дослідження, роки	Випадки (n)	Діагностика (n)	Триместр, в який лікування розпочато (n)	Кількість пацієнток, що отримали хіміотерапію, n	Результати
Cheghoum та ін. (2005)	1988–2003	37	ГМЛ (31) ГЛЛ (6)	I (9) II (10) III (18)	37	15 мимовільних викиднів або абортів за медичними показаннями; 23 здорові дитини (в одному випадку — близнюки), з яких 15 отримали курс хіміотерапії
Turchi та Villasis (1988)	До 1988	28	ГМЛ (10) ГЛЛ (10) НХЛ (3) Солідні пухлини (5)	I (4) II (15) III (9)	28	24 новонароджені (в одному випадку — близнюки), з яких 4 мали оборотну патологію; два летальні випадки матері та плода обумовлені злоякісним новоутворенням матерів
Aviles та Niz (1988)	1963–1981	23	ГМЛ (8) ГЛЛ (12)	I (11) II (5) III (2)	23	5 матерів та плодів померло пів час індукції; вивчено 20 дітей від 18 матерів, у жодному випадку не виявлено аномалії плода
Reynoso та ін. (1987)	1968–1986	58	ГМЛ (39) ГЛЛ (19)	Змішані терміни гестації	53	50 живих новонароджених; 28 недоношених новонароджених; 4 дитини маловагові до терміну гестації; 1 дитина з вродженою аномалією, у якої згодом розвинулася нейро-бластома
Van Calsteren та ін. (2010)	1998–2008	180	46% рак молочної залози; 18% рак крові	Змішані терміни гестації	62 (хіміотерапія +/- радіотерапія +/- операція)	число випадків передчасних пологів збільшилось (11,8%; P<0,05); вища частка маловагових до терміну гестації дітей (маса при народженні нижче 10 перцентилі) (24,2%; P<0,05); не виявлено збільшення частоти вроджених вад розвитку

Вплив антрациклінів

Більшість вад розвитку плода після лікування антрациклінами спостерігається протягом першого триместру, особливо при застосуванні в терміні 2–8 тижнів вагітності. Загалом, перевагу надають даунорубіцину або доксорубіцину, а не ідрарубіцину, оскільки останній є більш ліпофільним і сприяє вищому трансплацентарному передаванню.

Питання кардіотоксичного впливу плід внутрішньоутробної експозиції антрациклінів дискусійне. З метою моніторингу кардіотоксичності антрацикліну або серцевої недостатності проводять серію пренатальних ехокардіоскопій плода (Meyer-Wittkopf та ін., 2001). Доведено, що транзитрна неонатальна кардіоміопатія обумовлена застосуванням ідарубіцину, але не спостерігається при прийомі доксорубіцину (Meyer-Wittkopf та ін., 2001; Cardonick & Iacobucci, 2004).

Вплив цитарабіну

Даних щодо досвіду застосування цитарабіну під час вагітності недостатньо. Те, що він є анти-

метаболітом, ставить під сумнів безпеку його застосування (Shariga та ін., 2008). Як характерно і для антрациклінів, більшість вад плода розвиваються під час застосування протягом першого триместру. Вроджені вади розвитку, у тому числі деформація кінцівок, пов'язані з його використанням у першому триместрі вагітності, окремо або в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами (Wagner та ін., 1980; Schafer, 1981; Artlich та ін., 1994; Ebert та ін., 1997). У літературі повідомляють про транзиторні цитопенії, внутрішньоутробну смерть плода, внутрішньоутробну затримку розвитку плода та смерть новонароджених унаслідок сепсису при його застосуванні протягом усіх триместрів (Cantini & Yanes, 1984; Aviles & Niz, 1988), хоча ризик відносно незначний.

Роль гідроксикарбаміду

Незважаючи на незначну кількість даних для змістовного коментаря щодо впливу гідроксикарбаміду під час вагітності, доцільно уникати використання цього препарату, за винятком випадків зі збільшеною кількістю

лейкоцитів (понад $100 \times 10^9/\text{л}$), якщо клініцист вважає, що своєчасне застосування гідроксикарбаміду може поліпшити результат.

Рекомендації

- Співвідношення користі-ризиків ретельно враховують перед використанням будь-яких ліків під час вагітності (Ступінь 1С)
- Під час індукційної хіміотерапії ГМЛ призначають стандартну схему: даунорубіцин та цитарабін «3+10» (Ступінь 1В)
- Хіміотерапію розраховують на фактичну масу тіла з подальшим коригуванням при зміні маси тіла під час лікування (Ступінь 1С)

Безперервна тактика під час вагітності

Вагітні жінки з ГМЛ, які отримують курс хіміотерапії, регулярно проходять огляд в акушера-гінеколога, гематолога, із проведенням ультразвукового дослідження кожні два тижні для контролю росту та стану здоров'я плода для виявлення затримки його розвитку. Анестезіолог проводить огляд в антенатальний період.

Сепсис і вагітність

У 2006–2008 рр. сепсис став основною причиною прямої материнської смертності у Великій Британії, а смерть від стрептококової інфекції групи А (СГА) серед вагітних пацієнток зросла до 13 випадків на рік. Смертність при тяжкому сепсисі з поліорганною недостатністю становить 20–40% зі збільшенням до 60% у разі розвитку септичного шоку.

Жінки, які отримують хіміотерапію для лікування ГМЛ під час вагітності, мають підвищений ризик сепсису. Зміни в імунній системі під час вагітності *самі по собі* також роблять жінку більш сприйнятливою до інфекції. Крім того, ознаки та симптоми сепсису у вагітних жінок можуть бути менш типовими, ніж у невагітних, і вони не обов'язково наявні у всіх випадках. Тому потрібна настороженість щодо ознак інфекції та високий індекс клінічної підозри. Якщо наявні ознаки сепсису, жінку має лікувати команда головних спеціалістів гематологів, акушерів, анестезіологів (Королівський коледж акушерства та гінекології, 2012 a,b).

Жінки зазнають особливого ризику, якщо в них виникає передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО). Якщо в жінки наявний ПРПО та ознаки мієлосупресії, пологи необхідно прискорити через значний ризик виникнення материнського сепсису, незалежно від терміну вагітності. Якщо в жінки виникає ПРПО у терміні 28–34 тижнів вагітності, але стан її задовільний без жодних ознак мієлосупресії, пологи залишаються варіантом вибору порівняно з

консервативним лікуванням, однак пологи можна відкласти на 48 годин, щоб провести курс кортикостероїдів. Найважливішим є моніторинг матерів у цій ситуації. Переваги та ризики відстрочення пологів та застосування кортикостероїдів при різних термінах вагітності повинні обговорюватися з матір'ю. Зокрема, при вагітності до 28 тижнів рішення стосовно терміну пологів приймають гематологи, акушери та неонатологи спільно з матір'ю. Необхідно враховувати ризик сепсису та ймовірність виживання плода для індивідуального підходу до планування лікування.

Підтримувальна терапія під час вагітності

Противблювотні препарати

Нудота та блювання, які спостерігаються під час хіміотерапії, можуть потребувати лікування. Згідно з Терапевтичною інформаційною службою Сполученого Королівства (UKTIS), препаратом першої лінії серед антиеметиків є антигістамінні препарати, циклізин та пипольфен (UKTIS 2010). Прохлорперазин та метоклопрамід вважаються препаратами другої лінії, оскільки вони можуть бути пов'язані з дистонічними реакціями в матері (UKTIS 2010). Ондансетрон застосовують у разі неефективності противблювотних препаратів першої та другої лінії (Einarson *та ін.*, 2004).

Антибіотики

Пацієнтки, як правило, мають важку нейтропенію як під час первинного огляду, так і внаслідок хіміотерапії. Ризик приєднання інфекцій високий, особливо під час стимуляції пологів і після розриву плідної оболонки. Антибіотики призначають як з профілактичною, так і з терапевтичною метою. Рекомендують пеніциліни, еритроміцин, метронідазол та цефалоспорини. Через підвищений ризик розвитку некротичного ентероколіту новонароджених протипоказаний аугментин (амоксицилін із клавуланатом калію). За підозри на сепсис застосовують кліндаміцин, піперацилінтазобактам (тазоцин), карбапенеми та гентаміцин. Даних щодо переносимості аміноглікозидів недостатньо. Протипоказані хінолони, тетрациклін та сульфонаміди (Lynch *та ін.*, 1991).

Противгрибкові препарати

Амфотерицин В рекомендують для системного противгрибкового лікування, який має найпоширеніший досвід застосування під час вагітності та відсутні повідомлення обумовленого ним тератогенезу. Жодних даних щодо застосування в людини ліпосомних або комплексних ліпідних препаратів не існує, хоча їх ліпофільна

природа потенційно збільшує трансплацентарну передачу. Дослідження на тваринах не виявили жодних ознак тератогенності. Амбісом (Ambisome), Абелсет (Abelcet) та Амфотерицин В належать до категорії В щодо рекомендацій застосування під час вагітності за даними Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) (<http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>). Азоли продемонстрували тератогенний ефект при дослідженні на тваринах: позаконазол, каспифунгін та ітраконазол мають категорію С, флюконазол категорію D. Однак флюконазол досить широко застосовують під час вагітності, але в дозах менше 150 мг/добу (King *et al.*, 1998). Враховуючи знижений нефротоксичний ефект препарату, що зв'язується з ліпідами, порівняно зі стандартним амфотерицином В і зменшенням частоти пов'язаної з інфузією токсичності, ліпосомним або ліпідним комплексам амфотерицину надають перевагу серед протигрибкових препаратів із метою профілактики та терапії під час вагітності.

Вимоги до переливання

Під час вагітності призначають цитомегаловірус (ЦМВ)-негативні препарати крові, незалежно від ЦМВ-серологічного статусу (для запобігання природженої ЦМВ інфекції), але під час пологів їх не вводять. В екстрених випадках за відсутності ЦМВ-негативних препаратів крові використовують стандартні препарати крові, які піддані лейкоредукції (Департамент охорони здоров'я 2012).

Рекомендації

- Хінолони, тетрацикліни та сульфонаміди протипоказані під час вагітності (Ступінь 1В)
- Амфотерицин В або ліпідні похідні є протигрибковими препаратами вибору під час вагітності (Ступінь 2С)
- Під час вагітності вводять препарати крові з негативним результатом на цитомегаловірусну (ЦМВ) інфекцію, незалежно від ЦМВ-серологічного статусу (Ступінь 1В)

Підготовка та ведення пологів

Плановим пологам надають перевагу з метою своєчасного призначення подальшої хіміотерапії. Планові пологи проводять за достатніх ознак зрілості плода, з ретельним плануванням часу та за відсутності максимального зниження рівня нейтрофілів, обумовленого проведенням хіміотерапії, зазвичай через 2–3 тижні після лікування. В цей період показники загального аналізу крові матері скоріше поліпшуються, ніж погір-

шуються. Відстрочення пологів на 2–3 тижні після хіміотерапії також покращить екскрецію препаратів у плода через плаценту, таким чином зменшуючи ризик мієлосупресії у новонародженого. Хіміотерапевтичні препарати, введені незадовго до пологів, здатні накопичуватися в організмі плода. Особливо це характерне для недоношених дітей, які мають обмежену здатність метаболізувати або виводити ліки через незрілість печінки та нирок.

Вагінальним пологам надають перевагу порівняно з пологами шляхом кесаревого розтину через менший ризик інфікування та швидшого одужання, тому зазвичай рекомендують стимуляцію пологів; пологи шляхом кесаревого розтину проводять лише за акушерськими показаннями. Жінку інформують щодо ризиків, характерних для операції кесаревого розтину та стимуляції пологів. Через надання переваги вагінальним пологам, у випадках їх неефективної стимуляції після курсу вагінальних супозиторіїв з простагландином, через деякий час процедуру повторюють знову, хоча жінку інформують про те, що шанс кесаревого розтину в цій ситуації вищий. У цілому ризик загальної мієлосупресії в новонароджених низький, тому відбір проб зі шкіри голови плода та застосування скальпових електродів у плода, вакуум-екстрактора та акушерських щипців не протипоказаний.

Рекомендують раннє залучення анестезіологічної бригади для консультацій з приводу методів контролю болю. Якщо в матері помірна або виражена нейтропенія (кількість лейкоцитів $<1 \times 10^9/\text{л}$) або тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $<80 \times 10^9/\text{л}$), епідуральна аналгезія не показана через ризик гематоми та інфекції. Розглядають можливі альтернативи, такі як петидин/діаморфін. Внутрішньом'язові ін'єкції не показані при кількості тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$.

Якщо є необхідність у кесаревому розтині за наявності нейтропенії або тромбоцитопенії у жінки, його проводять під загальною, а не регіональною блокадою (епідуральною/спинальною анестезією), знову ж таки через ризик гематоми/інфекції. У разі необхідності кесаревого розтину і при кількості тромбоцитів у жінки $<50 \times 10^9/\text{л}$, проводять консультацію гематолога для вирішення питання забезпечення переливання тромбоцитів під час операції. Забезпечують внутрішньовенний доступ, а антибіотико-профілактику застосовують під час і після відходження навколоплідних вод та пологів.

Дексаметазон або бетаметазон призначають, якщо передчасні пологи очікуються в терміні

24–35 тижнів вагітності, щоб зменшити ризик, обумовлений недоношеністю, у тому числі респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньошлункової кровотечі, некротичного ентероколіту і церебрального паралічу. У разі можливості призначають ці препарати протягом 48 годин за тиждень до запланованих дострокових пологів (Королівський коледж акушерів-гінекологів, 2010).

Показано, що сульфат магнію знижує імовірність церебрального паралічу, і його призначають за 24 годин до пологів, якщо пологи планують у терміні до 30 тижнів вагітності (Королівський коледж акушерів-гінекологів, 2011).

Через підвищений ризик післяпологової кровотечі в жінок із ГМЛ рекомендують активне ведення третьої стадії. Це включає введення окситоцину 10 МО під час народження переднього плеча або відразу після народження дитини до того, як буде перетиснена та розрізана пуповина. Профілактично проводять інфузію синтоцинону (20 МО в 500 мл розчину Хартманна / 0,9% розчині хлориду натрію) протягом 4 годин після пологів. Тактика ведення післяпологової кровотечі не відрізняється від такої в інших вагітних жінок, хоча рекомендують раннє застосування карбопросту, огляд в умовах операційної, балонної тампонади і шва В-Лунч при кровотечі, що триває. У цій ситуації залучають консультантів акушерів-гінекологів, анестезіологів та гематологів.

Жінкам із негативним Rh-фактором проводять стандартну профілактику антирезусним імуноглобуліном (Qureshi *ta in.*, 2014). Пацієнткам з кількістю тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ вводять антирезусний імуноглобулін підшкірно або внутрішньовенно за його наявності. Якщо жінці з негативним Rh-фактором вводять Rh-позитивні тромбоцити, то дотримуються недавніх рекомендацій BCSH (Qureshi *ta in.*, 2014).

Рекомендації

- Розглядають можливість проведення курсу кортикостероїдів (якщо пологи плануються у терміні 24–35 тижнів вагітності), які призначають протягом 48 годин за тиждень до пологів (Ступінь 1А)
- Сульфат магнію призначають за 24 години до пологів при терміні до 30 тижнів вагітності (Ступінь 1А клас)
- Планові пологи проводять через щонайменше 3 тижні після хіміотерапії, щоб мінімізувати ризик мієлосупресії в новонародженого (Ступінь 1С)
- Заплановані пологи легше вести, ніж мимовільні; зазвичай рекомендують штучну стимуляцію пологів (Ступінь 2С)

- Епідуральна анестезія протипоказана пацієнткам зі значною тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів $<80 \times 10^9/\text{л}$) та/або нейтропенією (кількість лейкоцитів $<1 \times 10^9/\text{л}$): (Ступінь 1С)
- Пологи шляхом кесаревого розтину проводять тільки за акушерськими показаннями (Ступінь 2С)
- Антибіотики вводять під час і після передчасного відходження навколоплідних вод та пологів (Ступінь 1С)

Тактика ведення в післяпологовому періоді

Після пологів відповідну консолідаційну терапію планують якнайшвидше, беручи до уваги стан ремісії, прогностичні чинники ризику та кількість вже проведених циклів до пологів, майже так само, як у невагітних пацієнток. Уникають розлучення матері та дитини, особливо в перші кілька післяпологових днів. Це може визначити оптимальний термін подальшої хіміотерапії.

Вагітні жінки мають підвищений ризик венозної тромбоемболії, особливо в перші 10 днів після пологів. Оцінку ризику проводять під час пологів; за показаннями, низькомолекулярний гепарин вводять через 4 години після пологів за умови кількості тромбоцитів $>50 \times 10^9/\text{л}$. Його введення продовжують від 10 днів до 6 тижнів залежно від чинників ризику та інтенсивності їх проявів, як це зазначено в рекомендаціях Королівського коледжу акушерів-гінекологів (Королівський коледж акушерів-гінекологів, 2009).

Грудне вигодовування протипоказане за умови проходження матір'ю хіміотерапії і принаймні протягом 2 тижнів після її завершення. Необхідно дотримуватися локальних протоколів щодо пригнічення лактації, менструального циклу та контрацепції.

Диспансерний нагляд новонародженого

У більшості випадків діти народжуються майже доношені і мають мінімальні клінічні прояви захворювання (якщо воно є взагалі). Однак несприятливий вплив на немовля може бути головним, що турбує батьків, тому підтримка педіатричної команди є важливою. У разі застосування кардіотоксичних препаратів антенатально, показане проведення постнатальної ехокардіограми, що, за відсутності підтвердження, заспокоїть батьків.

Відстрочені проблеми розвитку зазвичай відсутні, але є ймовірність впливу на нейрокогнітивні процеси. Доступні дані не дають змоги оцінити цей ризик, але багатьох батьків може

заспокоїти пропозиція диспансерного спостереження з раннього дитячого віку.

Конфлікт інтересів

BCSH сплатила витрати під час написання цього керівництва. Робота, виконана медичною робочою групою, оплачена BCSH. Жоден з авторів не має конфлікту інтересів.

Процес розгляду

Члени робочої групи повідомлятимуть голову робочої групи, якщо будуть доступні нові відповідні докази, які можуть змінити існуючі рекомендації, викладені у цьому документі, або зробити їх застарілим. Цей документ буде заархівований та вилучений серед діючих Клінічних рекомендацій на веб-сайті Британського комітету зі стандартів у гематології (BCSH), якщо стане застарілим. У разі представлення

нових рекомендацій додаток буде опублікований на веб-сайті розробників Британського комітету зі стандартів у гематології (BCSH) (<http://www.bcsguidelines.com>). У випадку необхідності внесення незначних змін унаслідок зміни рівня доказів або наявних значних додаткових доказів для обґрунтування поточних рекомендацій, на веб-сайті Британського комітету зі стандартів у гематології буде видана нова версія рекомендацій.

Відмова від відповідальності

Незважаючи на те, що поради та інформація в цих клінічних рекомендаціях є справжніми та точними на момент їх публікації, ні автори, ні Британське гематологічне товариство, ні видавці не несуть жодної юридичної відповідальності за зміст цих рекомендацій.

Комментарии специалистов

И.С. Дягиль, профессор, д.мед.н., заведующий отделением гематологии ДУ «УНЦРМ НАМН Украины»

Ю.В. Давыдова, профессор, д.мед.н., заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии ДУ «ИПАГ НАМН Украины»

Манифестация злокачественных опухолей во время беременности относительно редка, при этом наиболее распространенными являются рак молочной железы и шейки матки, за которым следуют меланома, лейкемия и лимфома.

Анализ случаев ведения беременной с вновь выявленной острой миелоидной лейкемией во время беременности показывает, что перекрест таких симптомов, как усталость и одышка, а также ошибочная оценка показателей крови, как отражающих физиологические изменения при беременности (анемия, тромбоцитопения), наиболее часто приводит к поздней консультации гематолога, отсроченному установлению диагноза лейкемии, основными дифференциальными диагнозами при этом являются тромботическая микроангиопатия, синдром HELLP и цитопения дефицита или иммунного происхождения.

Кроме того, беременность может повлиять на метаболизм лекарственного средства в результате изменения распределения из-за значительно увеличенного объема плазмы, наличия амниотического пузыря, создающего

третье пространство, а также изменений, как в печеночном, так и в почечном метаболизме.

Следует отметить, что многие цитотоксические агенты имеют молекулярную массу <400 кДа и поэтому могут пересекать плаценту. До сих пор не было четких научно обоснованных рекомендаций из-за отсутствия фармакокинетических исследований у беременных женщин, получающих химиотерапию. Это означало, что чаще использовались стандартные дозы лекарственного средства на основе веса, которые затем корректировались в соответствии с продолжающимся увеличением веса беременной.

Ведение беременной с выявленным злокачественным заболеванием требует мультидисциплинарного подхода, оказание консультативной и лечебной помощи должно проводиться на высшем уровне перинатальной службы, в отделениях, специализирующихся в «fetal-maternal medicine». В нашей стране это отделения экстрагенитальной патологии, имеющие соответственные людские и технические ресурсы, а также опыт работы в команде специалистов.

В системе НАМН Украины в рамках межсекторального взаимодействия получен опыт

оказания помощи беременным с тяжелыми заболеваниями крови, такими как иммунная тромбоцитопения, в том числе рефрактерная, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, лимфогранулематоз. В настоящее время существует необходимость создания документов, регулирующих движение пациентки, установление и верификацию диагноза, лечебную тактику, план антенатального наблюдения, время и характер родоразрешения.

Представленные Британские клинические рекомендации ведения беременных с острой миелоидной лейкемией являются важной основой для создания собственного протокола оказания специализированной помощи таким пациенткам, но требуют адаптации. Так, в Украине не зарегистрирован препарат даунорубицин, терапия проводится идарубицином.

Следует подчеркнуть, что лечение любого злокачественного заболевания крови во время беременности представляет собой серьезную проблему для врача, пациентки и плода. Онкологи в течение последних двух десятилетий проводят лечение беременных комбинированной химиотерапией во втором и третьем триместрах, а долгосрочное наблюдение за детьми от матерей, получивших химиотерапию в период гестации, показало незначительные побочные эффекты. Поэтому современные подходы предусматривают прерывание беременности только в случаях выявления злокачественной опухоли в первом триместре беременности.

В данных рекомендациях ничего не сказано о тех случаях, когда беременные получали лечение ингибиторами тирозинкиназы. На сегодня есть опыт влияния иматиниба на исходы беременности у 180 пациенток: у 125 женщин произошло родоразрешение здоровым

новорожденным, в 28% случаев беременность была прекращена. Врожденная патология выявлена у 12 плодов, из них у 10 случаях выявлен прием матерью иматиниба в первом триместре беременности [Pye et al., 2008]. Авторами сделан вывод, что исход беременностей у пациенток, получавших иматиниб, вероятно, будет успешным, но риск возникновения пороков развития плода остается высоким.

Лечение острой лейкемии во время беременности остается еще более сложной задачей, чем лечение солидных опухолей или лимфом, из-за необходимости использования гораздо более высоких доз индукционной химиотерапии. Частота септических осложнений, миелосупрессии у таких пациенток очень высока. Поэтому очень важны данные о терапии сопровождения, антибактериальной терапии в данной группе беременных, представленные в Британских рекомендациях.

Стоит подчеркнуть, что есть очевидная необходимость лечения беременной женщины с острой лейкемией, диагностированной во втором/третьем триместре с адекватной химиотерапией, что приводит к спасению жизни ребенка и, во многих случаях, к матери. Общая выживаемость у беременных женщин с острой лейкемией очень похожа на исход у всех пациентов.

Наконец, необходим индивидуальный подход к каждой беременной пациентке с острой миелоидной лейкемией, мультидисциплинарный подход позволит учесть срок гестации при установлении диагноза, тип злокачественности, разработать режим химиотерапии и дозы, фокусируя внимание на оптимальном исходе для матери и ребенка. Все это будет отражено в протоколах ведения таких беременных в нашей стране.

В.В. Шаповалова¹, К.В. Руденко¹, А.Ю. Лиманська², А.О. Огородник²

Кардіоміопатія та вагітність: погляд кардіолога

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):32-36; doi 10.15574/PP.2017.72.32

У статті наведено погляд кардіолога на різні види кардіоміопатій у вагітних жінок. Показано, що вагітні пацієнтки з кардіоміопатіями потребують ретельного диференційованого підходу при діагностиці й виборі тактики подальшого спостереження та лікування, що сприятиме позитивному прогнозу перебігу вагітності та пологів, за умови надання вчасної, адекватної та кваліфікованої медичної допомоги.

Ключові слова: кардіоміопатія, вагітність, кваліфікована медична допомога.

Cardiomyopathy and pregnancy: view of a cardiologist

*V.V. Shapovalova¹, K.V. Rudenko¹, A.Yu. Lymanaska², A.O. Ogorodnyk²*¹SI «M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article presents a cardiologist's view on various types of cardiomyopathies in pregnant women. It is shown that pregnant women with cardiomyopathies require a thorough multi-pronged approach in diagnostics and choosing tactics of further observation and treatment, which contribute to a positive prognosis of pregnancy and delivery course upon condition that the early, adequate and qualified medical care is provided.

Key words: cardiomyopathy, pregnancy, qualified medical care.

Кардиомиопатия и беременность: взгляд кардиолога

*V.V. Shapovalova¹, K.V. Rudenko¹, A.Yu. Lymanaska², A.O. Ogorodnyk²*¹ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье представлен взгляд кардиолога на разные виды кардиомиопатий у беременных женщин. Показано, что беременные пациентки с кардиомиопатиями требуют тщательного дифференцированного подхода при диагностике и выборе тактики дальнейшего наблюдения и лечения, что будет способствовать позитивному прогнозу течения беременности и родов, при условии оказания своевременной, адекватной и квалифицированной медицинской помощи.

Ключевые слова: кардиомиопатия, беременность, квалифицированная медицинская помощь

Останнім часом у кардіологічній та кардіохірургічній практиці все частіше трапляються пацієнтки, які, незважаючи на тяжкі вроджені або набуті захворювання серця, вагітніють і народжують дітей. Однією з найтяжчих нозологічних груп у кардіології є кардіоміопатії (КМП).

Кардіоміопатії — група захворювань, кожне з яких проявляється ураженням серцевого м'яза, порушенням її функції та розвитком тяжкої серцевої недостатності.

Виділяють такі різновиди КМП:

- дилатаційна;
- гіпертрофічна;
- рестриктивна.

У вагітних жінок описана особлива форма КМП — перипаргальна.

Дилатаційна кардіоміопатія

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) — захворювання міокарда, яке характеризується розвитком дилатації (розтягування) порожнини серця з появою систолічної дисфункції, але без збільшення товщини стінок.

Критерієм захворювання вважається зменшення фракції шлуночкового викиду нижче 45% та розміру порожнини лівого шлуночка (ЛШ) у діастолу більше 6 см [2].

Власне, це захворювання є синдромом, який розвивається при різних станах, що уражують міокард. ДКМП дуже поширена, її частота становить 5–7,5 випадку на 100 тис. населення в рік, що є третиною за частотою причин виникнення хронічної серцевої недостатності. Серед усіх видів кардіоміопатій ДКМП становить 60%.

Серед можливих етіологічних факторів — спадкові, стан після перенесеного міокардиту (найчастіше вірусного), зловживання алкоголем, хронічні інтоксикації та ін. Однак, якщо немає переконливих доказів участі цих факторів, то доводиться говорити про первинну ДКМП. До ДКМП зараз все частіше відносять результати тяжких міокардитів, тому що і клінічно, і морфологічно різницю вловити важко. Перебіг хвороби тяжкий, переважна більшість хворих не доживає до 5–6 років з моменту встановлення діагнозу

[1]. В останні роки ця патологія зустрічається все частіше.

Вагітність завжди обтяжує перебіг ДКМП та швидко спричиняє розвиток ускладнень й прогресування даної патології.

Основні клінічні прояви:

А) Кардіомегалія, обумовлена будь-якими причинами.

Б) Серцева недостатність (спочатку, як правило, лівошлуночкова, а потім — тотальна). Рідкісна форма ДКМП — ізольована правошлуночкова (супроводжується збільшенням переважно правих відділів серця та правошлуночковою недостатністю).

В) Різноманітні порушення ритму (можуть бути практично всі існуючі порушення ритму і провідності, іноді поєднання їх в одній хворій, зміна виду аритмії, раптова смерть).

Г) Тромбоемболічний синдром, як у великому колі кровообігу (інфаркт мозку, селезінки, нирок, судин кінцівок та ін.), так і в малому (ТЕЛА).

Якщо ДКМП виявлене до вагітності, то, навіть за доброго самопочуття та відсутності клінічних проявів, жінкам рекомендують утриматися від неї. Ризик погіршення стану під час вагітності або після пологів у пацієнок із ДКМП дуже високий. Загальною рекомендацією є переривання вагітності на всіх термінах, особливо у випадках прогресуючої серцевої недостатності. Однак рішення щодо переривання вагітності приймає жінка.

Якщо вагітність, незважаючи на попередження лікарів, все ж таки наступила, жінка повинна перебувати практично весь час під сумісним пильним наглядом кардіолога та гінеколога. Слід постійно проводити лікування виниклих і профілактику можливих ускладнень. У початковій стадії клініка серцевої недостатності може бути виражена не різко, і жінки або зовсім не мають скарг або відзначають задишку при помірному (значному) фізичному навантаженні. У подальшому, особливо в більш пізні терміни вагітності, наростає задишка, вислуховуються вологі хрипи в легенях, збільшується печінка, з'являються та наростають набряки. Клініка хронічної серцевої недостатності може супроводжуватися симптомами серцевої астми і набряку легенів. Картину обтяжують порушення ритму, особливо миготлива аритмія. Жінку слід попередити, що навіть за успішного результату вагітності і пологів зростає ризик швидкого прогресування хвороби в післяпологовому періоді (особливо в ранньому).



Рис. 1. Дилатаційна кардіоміопатія

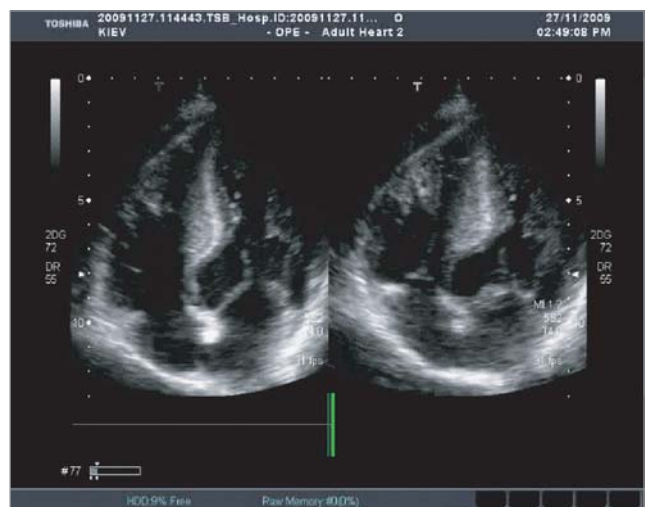


Рис. 2. Гіпертрофічна кардіоміопатія



Рис. 3. Рестриктивна кардіоміопатія

Подальша тактика ведення вагітної з ДКМП визначається показниками скоротливості серця, які за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) можна спостерігати протягом усього періоду вагітності. ЕхоКГ дає змогу оцінити розміри порожнин (вони, зазвичай, різко збільшені), визначити товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та стінок ЛШ (зазвичай

різко стоншені), виявити зони гіпокінезу стінок, ступінь регургітації на мітральному і трикуспідальному клапанах, наявність тромбів у порожнинах серця, виявити ознаки легеневої гіпертензії, визначити фракції викиду й скорочення (як правило, різко знижені). Найважливішим показником є фракція викиду. Чим вона нижча, тим серце слабше скорочується. Якщо рівень цього показника менше 40%, наполегливо рекомендують проводити спостереження та лікування в спеціалізованому пологовому будинку. Якщо фракція викиду нижче 20%, рекомендують термінове переривання вагітності, тому що її збереження у край небезпечно для життя жінки.

Специфічного лікування ДКМП у вагітних не існує. Фактично весь час проводять симптоматичне лікування. Оскільки при збереженні вагітності застосування інгібіторів АПФ не рекомендоване, основними препаратами для лікування серцевої недостатності є такі:

- сечогінні (переважно петльові діуретики), які виводять надлишки рідини з організму й тим самим зменшують навантаження на серце;
- кардіоселективні β -адреноблокатори, які уповільнюють пульс та впливають на перебіг серцевої недостатності;
- серцеві глікозиди, які підсилюють скоротливість міокарда та підвищують ефективність роботи серця;
- антиаритмічні препарати при появі тяжких порушень серцевого ритму;
- низькомолекулярні гепарини в жінок із порушеннями ритму серця для попередження тромбоемболічних ускладнень.

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) — генетичне детерміноване первинне захворювання міокарда, яке характеризується асиметричною гіпертрофією МШП різної локалізації, збільшенням розмірів стулок мітрального клапану (МК), порушенням проведення збудження, стадійністю перебігу з наступним порушенням внутрішньосерцевої гемодинаміки з високим ризиком раптової смерті [4].

Гіпертрофічна кардіоміопатія — найбільш поширене генетичне захворювання серця і найчастіша причина раптової серцевої смерті в молодому віці. Успадковуються мутації за аутосомно-домінантним типом. Це означає, що в батьків із ГКМП з дуже високою імовірністю народиться дитина з даною серцевою пато-

логією. Серед усього населення ГКМП спостерігається у 2–5 осіб із 10 000. У чверті хворих розвивається обструктивна форма ГКМП, у решти — необструктивна.

Для обструктивної форми ГКМП характерні такі ЕхоКГ-ознаки: асиметрична гіпертрофія лівих відділів серця, переважно МЖП, товщина якої може доходити до 35 мм і більше, що в поєднанні з порушенням руху стулок МК створює перешкоду для струму крові в систолу на вихідному тракті ЛШ. При цьому створюється градієнт тиску від 20 мм рт. ст. і вище (іноді досягає 145 мм рт. ст.) між ЛШ та аортою. Чим більш виражений градієнт, тим небезпечніший перебіг захворювання для хворого. У вагітних жінок у зв'язку зі збільшенням об'єму циркулюючої крові і зниженням периферичного опору ступінь обструкції, як правило, зростає [6].

Основними симптомами є задишка, запаморочення і непритомність, біль у серці внаслідок ішемії міокарда та порушення серцевого ритму (екстрасистоля, пароксизмальна надшлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь та різні блокади) [8].

Останнім часом значний інтерес серед фахівців викликає проблема ГКМП під час вагітності.

При плануванні вагітності жінкам із непритомним станом або тяжкими аритміями слід вирішити питання щодо хірургічної корекції (операція Ферраці) з приводу ГКМП.

У більшості жінок вагітність не чинить несприятливого впливу на кровообіг, окрім випадків із прогресуючим зростанням градієнту на вихідному тракті ЛШ та збільшенням мітральної регургітації. Основна небезпека під час вагітності полягає в розвитку життєво загрозливих порушень серцевого ритму, особливо в III триместрі, та тромбоемболічних ускладнень.

За легкого перебігу захворювання вагітну пацієнтку щомісяця оглядає кардіолог. За рекомендаціями акушерів-гінекологів, госпіталізацію та підготовку до пологів проводять у терміни, звичайні для всіх вагітних із серцево-судинними захворюваннями. Якщо протягом усієї вагітності в пацієнтки з ГКМП немає жодного погіршення з боку серця, пологи проходять природним шляхом.

За обструкції вихідного тракту ЛШ із градієнтом тиску 50 мм рт. ст. і вище вагітність протипоказана. Якщо жінка наполягає на збереженні вагітності, пацієнтку госпіталізують практично на весь час виношування дитини. Розродження проводять за допомогою операції

кесаревого розтину під епідуральною анестезією [5].

Необструктивна форма ГКМП може бути випадковою знахідкою під час вагітності. Як правило, перебіг практично безсимптомний, окрім синдрому «малої порожнини ЛШ». Сама вагітність за цієї форми ГКМП мало впливає на гемодинаміку, звичайно, якщо немає ускладнень. Ускладнення можуть бути тими ж, що й за обструктивної форми, але вони настають значно пізніше.

За всіх форм ГКМП завжди використовують β-блокатори (найкращого ефекту досягають за обструктивної форми ГКМП). При порушеннях ритму призначають верапаміл. Кордарон застосовують тільки за екстремими показаннями.

За прогресуючої серцевої недостатності рекомендують петльові діуретики. Серцеві глікозиди категорично (!) протипоказані.

Рестриктивна кардіоміопатія

Рестриктивна кардіоміопатія (РКМП) — досить рідкісне захворювання серця невідомої етіології, яке характеризується потовщенням і фіброзом міокарда, часто в поєднанні з таким самим процесом в ендокарді. Це призводить до діастолічної дисфункції серця, зменшення порожнини шлуночків і до недостатності кровообігу.

Клініка цього захворювання нагадує картину здавлюючого перикардиту, ЦВТ також різко підвищений. Характерні різноманітні порушення ритму.

Рестриктивна кардіоміопатія є абсолютним протипоказанням щодо виношування вагітності.

Перипарціальна кардіоміопатія

Перипарціальна кардіоміопатія (ПКМП) — ідіопатичне захворювання міокарда, яке маніфестує серцевою недостатністю, що розвивається внаслідок систолічної дисфункції ЛШ. Може виникнути і на 16–17-му тижні, і наприкінці вагітності або протягом декількох місяців після пологів. Дилатація ЛШ не обов'язкова, однак фракція вигнання, як правило, становить <45%.

Перипарціальна кардіоміопатія — стан, специфічний для вагітності. Це захворювання виникає в 1 жінки з 3000–4000 вагітних, має тяжкий перебіг та в деяких випадках несприятливий прогноз. Повторну вагітність допускати

не можна, оскільки вона, як правило, призводить до рецидиву хвороби і смерті [3].

У разі повторної вагітності ризик рецидиву ПКМП становить від 30 до 50%, тому жінці не рекомендують знову вагітніти.

Точні причини та механізм розвитку даної патології невідомі [7].

Сприятливі чинники:

- Багатоплідна вагітність — 13%.
- Міокардит (гострий вірусний або токсичний).
- Кількість вагітностей та пологів в анамнезі.
- Вік >30 років.
- Аутоімунний механізм.
- Гемодинамічний стрес.
- Артеріальна гіпертензія.
- Цукровий діабет.

Клініка та діагностичні критерії відповідають ДКМП, але, на відміну від неї, за ПКМП може спостерігатися повне одужання хворих із нормалізацією розмірів серця. Дане захворювання слід підозрювати у всіх жінок, які погано відновлюються після пологів.

Після пологів рекомендують пригнітити лактацію, оскільки цей процес вимагає великого навантаження на серце. На додаток до симптоматичного лікування серцевої недостатності призначають бромокриптин.

Значну небезпеку становить гостра серцева недостатність, наприклад, набряк легенів, і життєвозагрозливі шлуночкові аритмії. Зустрічаються випадки раптової смерті в таких пацієнток.

Якщо медикаментозні засоби лікування не можуть забезпечити насосну функцію серця, то застосовують допоміжні методи, зокрема, інтраортальну балонну контрапульсацію або ЕКМО.

У більшості пацієнток робота серця нормалізується протягом декількох місяців після пологів. У разі відсутності нормалізації, в деяких випадках розглядають показання щодо трансплантації серця.

Таким чином, вагітні пацієнтки з КМП потребують ретельного диференційованого підходу при діагностиці й виборі тактики подальшого спостереження та лікування, що сприятиме позитивному прогнозу перебігу вагітності та пологів, за умови надання вчасної, адекватної та кваліфікованої медичної допомоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябенко Д.В. Выживаемость и оценка риска смерти у больных с различными вариантами дилатационной кардиомиопатии по данным 10-летнего проспективного наблюдения / Д.В. Рябенко // Украинский ревматологический журнал. — 2002. — № 4. — С. 48—51.
2. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron, J.A. Towbin, G. Thiene [et al.] // Circulation. — 2006. — № 113. — P. 1807—1816.
3. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy / K. Sliwa, D. Hilfiker-Kleiner, M.C. Petrie [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. — 2010. — Vol. 12. — P. 767—778.
4. Hypertrophic cardiomyopathy / G. Knyshev [et al.] // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. — 2013. — № 16. — P. 5—10.
5. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pregnancy: anesthesiological observations and clinical series / M.A. Pitton, M. Petolillo, E. Munegato [et al.] // Minerva Anestesiologica. — 2007. — № 73. — P. 313—318.
6. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pregnancy: University College London Hospital experience / D. Walker, N. Kaur, R. Bell, F. Walker // Minerva Anestesiologica. — 2007. — № 73. — P. 485—486.
7. Peripartum cardiomyopathy / U. Elkayam [et al.] // Lancet. — 2006. — Aug. 19; Vol. 368 (9536). — P. 687—693.
8. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy / R. Thaman, A. Varava, M.S. Hamid [et al.] // Heart. — 2003. — № 89. — P. 752—756.

Сведения об авторах:

Шаповалова В.В. — ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г.Киев, ул. Амосова, 6; тел. (044) 275-64-00.
Руденко Константин Владимирович — д.мед.н., зам. директора по лечебно-координационной работе ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г.Киев, ул. Амосова, 6; тел. (044) 275-64-00.
Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., вед. н.с. отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 2.08.2017 г.

НОВОСТИ

5 Онлайн-инструментов для профессионального роста медика

Успевать за тенденциями в мировой медицине сегодня гораздо легче. Информация о международных протоколах, лекарствах, опыте передовых специалистов есть в открытом доступе. Нужно только знать, где искать. Эти ресурсы будут полезны как студентам и начинающим, так и опытным врачам.

1. BMJ — авторитетное профессиональное издание для медиков по всему миру. Сейчас два крупнейших образовательных ресурса доступны бесплатно для украинских врачей — это BMJ Best Practice и BMJ Learning. Ценный материал, если вы только начинаете работать в медицине. По ссылке <https://goo.gl/VevtBE> вы найдете контактные данные координаторов, обеспечивающих предоставление кодов доступа к ресурсу в вашем регионе.

2. Epocrates — база данных, в которой, в частности, можно найти клинические руководства, нозологии, лекарства: <http://www.epocrates.com/>

3. Sermo — мировая социальная сеть, созданная специально для медицинского сообщества. В любое время можно рассказать коллегам о своем опыте и узнать как работают врачи в Австралии или Уругвае - <http://www.sermo.com/>

4. Профессиональный медицинский английский в видео и аудиоматериалах - <http://doctorsspeakup.com/>

5. Английский словарь медицинских терминов - <https://goo.gl/mqdN4C>

http://www.moz.gov.ua/ua/porta-pre_20171204_c.html

Источник: med-expert.com.ua

УДК 618.3:616.8-009.832-08

С.О. Дубров¹, А.Ю. Лиманська^{1,2}, Ю.В. Давидова²

Запаморочення і вагітність: оптимізація лікування

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):37-40; doi 10.15574/PP.2017.72.37

Мета — показати терапевтичну ефективність сольового розчину із вмістом електролітів і цитиколіну — препарату Нейроцитин (виробництва «Юрія-Фарм») у вагітних із запамороченням здебільшого судинної етіології.

Пацієнти та методи. Обстежено 29 вагітних жінок, які мали чітко встановлений до вагітності діагноз захворювання, що спричиняє запаморочення. З метою лікування нападів запаморочення, що суттєво погіршували загальний стан та якість життя, жінки отримували лікування препаратом Нейроцитин (виробництва «Юрія-Фарм») по 100 мл внутрішньовенно крапельно один раз на добу 10 днів із переходом на таблетовані форми препарату цитиколін.

Результати. У дослідженні встановлено терапевтичну ефективність препарату Нейроцитин (виробництва «Юрія-Фарм») у вагітних із запамороченням здебільшого судинної етіології.

Висновки. У зв'язку з частою хронізацією та поширеністю цієї патології, зокрема у вагітних, звертає на себе увагу оптимізація лікування. Безпечний профіль використання та доведена ефективність розширює показання до застосування цитиколіну у вагітних із запамороченням, як у вигляді монотерапії, так і, за необхідності, у складі комплексної терапії.

Ключові слова: вагітність, запаморочення, судинна етіологія, препарат Нейроцитин.

Vertigo and pregnancy: optimization of treatment

S.O. Dubrov¹, A.Yu. Lymanaska², Yu.V. Davydova²

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to show the therapeutic efficacy of saline solution with electrolytes and citicoline — Neurocitin (manufactured by «Yuria-Pharm») in pregnant women with vertigo mostly of vascular aetiology.

Material and methods. In total 29 pregnant, who had a clear diagnosis of the disease causing vertigo before pregnancy, were examined. In order to treat the vertiginous attacks, which significantly deteriorated the general status and quality of life, the women were administered Neurocitin (manufactured by «Yuria-Pharm») 100 ml intravenously infusion once daily during 10 days with crossover to citicoline in tablets then.

Results. During the study the therapeutic efficacy of Neurocitin (manufactured by «Yuria-Pharm») in pregnant with vertigo mostly of vascular aetiology was established.

Conclusions. Due to the frequent chronicity and prevalence of this pathology, particularly in pregnant women, attention should be paid to the optimization of its management. The safety profile and proven efficacy extends the indications for use of citicoline in pregnant with vertigo, both as monotherapy and, if necessary, combination therapy.

Key words: pregnancy, vertigo, vascular aetiology, Neurocitin.

Головокружение и беременность: оптимизация лечения

С.О. Дубров¹, А.Ю. Лиманская², Ю.В. Давидова²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель — показать терапевтическую эффективность солевого раствора с содержанием электролитов и цитиколина — препарата Нейроцитин (производства «Юрия-Фарм») у беременных с головокружением преимущественно сосудистой этиологии.

Пациенты и методы. Исследованы 29 беременных женщин, которые имели четко установленный до беременности диагноз заболевания, что приводит к головокружению. С целью лечения приступов головокружения, существенно ухудшающих общее состояние и качество жизни, женщины получали лечение препаратом Нейроцитин (производства «Юрия-Фарм») по 100 мл внутривенно капельно один раз в сутки 10 дней с переходом на таблетированные формы препарата цитиколин.

Результаты. В исследовании установлена терапевтическая эффективность препарата Нейроцитин (производства «Юрия-Фарм») у беременных с головокружением преимущественно сосудистой этиологии.

Выводы. В связи с частой хронизацией и распространенностью этой патологии, в частности у беременных, обращает на себя внимание оптимизация лечения. Безопасный профиль применения и доказанная эффективность расширяет показания к лечению цитиколином у беременных с головокружением, как в виде монотерапии, так и, при необходимости, в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: беременность, головокружение, сосудистая этиология, препарат Нейроцитин.

Запаморочення є однією з найчастіших скарг і другою після головного болю причиною звернення до лікаря. Визначено, що запаморочення може бути проявом багатьох неврологічних, психічних, серцево-судинних, офтальмологічних, оториноларингологічних захворювань [1].

Запаморочення — це ілюзорне відчуття руху навколишніх предметів відносно пацієнта або ж руху пацієнта відносно предметів. У поняття «запаморочення» також входять порушення

рівноваги, «дзвін/шум у вухах». Усі вищезазначені симптоми істотно знижують якість життя і працездатність пацієнта. Медико-соціальна значущість та необхідність оптимізації лікування запаморочення судинного генезу визначаються не лише його значною поширеністю, але й частою хронізацією цього стану, що потребує значних зусиль [1].

Клінічно значущим є розподілення запаморочення на вестибулярне і невестибулярне. До вестибулярного запаморочення відносять

ілюзію руху самої людини або предметів довкілля. Вестибулярне (істинне або системне) запаморочення свідчить про патологію вестибулярного аналізатора. На практиці нерідко доводиться мати справу з більшим числом інших скарг і відчуттів, які відрізняються від «істинного» системного запаморочення. До них відносять розлади рівноваги, відчуття «сп'яніння» і дискомфорту в голові, синкопальні стани. Усі ці скарги можна об'єднати в термін «невестибулярне (несистемне) запаморочення». При несистемному запамороченні виникають скарги, не пов'язані з патологією вестибулярного аналізатора.

Патологія периферійного відділу вестибулярного аналізатора спостерігається при хворобі Мен'єра, доброякісному пароксизмальному позиційному запамороченні, гострому порушенні кровообігу у внутрішній слуховій артерії, неврині VIII нерва і деяких інших захворюваннях. Центральний вестибулярний синдром, як правило, спостерігається при патології центральної нервової системи і головного мозку різного генезу.

Запаморочення частіше виявляється в жінок і, як правило, супроводжується такими різноманітними симптомами, як порушення рівноваги, нудота, блювання, головний біль, зниження слуху, шум у вухах тощо. У пацієнтів із дисфункцією вегетативної нервової системи запаморочення зустрічається в 58–71% випадків [5]. У хворих із запамороченням нерідко відзначаються захворювання вух, патологія шийного відділу хребта (більш ніж у 70% випадків) і поразка хребетних артерій (у половині випадків) [4, 5, 6].

Поширеною причиною запаморочення в осіб працездатного віку в сучасному житті є остеохондроз шийного відділу хребта і вертебро-базиллярна дисциркуляція. Передумовою розвитку вертебро-базиллярної дисциркуляції можуть бути деформації (патологічна звитість, перегини) і аномалії (гіпоплазія, аномалії відходження, розташування) хребетних артерій, які зустрічаються у 20–35% випадків у хворих із судинними захворюваннями.

Незважаючи на те, що багатьом пацієнтам, які страждають запамороченням, можна надати ефективну допомогу, лікування нерідко виявляється неадекватним. На першому етапі лікування гострих і хронічних захворювань вестибулярного аналізатора зазвичай призначають комбінацію вазоактивних, ноотропних і дегідративних препаратів, засобів від запаморо-

чення та нестероїдних протизапальних препаратів [1]. Частіше ця комбінована терапія виявляється недостатньо ефективною, що потребує збільшення доз лікувальних засобів і, таким чином, підвищує ризик для пацієнтів. Крім того, значна частина хворих із запамороченням із різних причин не звертається по медичну допомогу, тому показники звертання до лікувальних закладів, особливо серед пацієнтів із легкими формами запаморочення, не відповідають реальним масштабам проблеми.

Найбільший досвід застосування нейропротекторів у пацієнтів у гострому періоді інсульту набутий при застосуванні цитиколіну. У 2005 р. опублікований Кокранівський огляд ефективності цитиколіну в терапії когнітивних і поведінкових порушень, обумовлених хронічною цереброваскулярною недостатністю [3]. Також ще одним із механізмів дії цитиколіну є позитивний вплив препарату на церебральний кровообіг [3].

Цитиколін є мононуклеотидом (цитидин-5'-дифосфохолін), що складається з рибози, цитозину, пірофосфату і холіну. В умовах гострої та хронічної ішемії реалізується мембраностабілізуючий ефект цитиколіну за рахунок відновлення активності Na^+/K^+ -АТФази клітинної мембрани, зниження активності фосфоліпази та участі в синтезі фосфатидилхоліну. Крім того, цитиколін впливає на утворення вільних жирних кислот, синтез ацетилхоліну і збільшення змісту норадреналіну і дофаміну в нервовій тканині, а також здатний інгібувати глутамат-індукований апоптоз і посилювати механізми нейропластичності [2].

Мета дослідження — показати терапевтичну ефективність сольового розчину із вмістом електrolітів і цитиколіну — препарату Нейроцитин (виробництва «Юрія-Фарм») у вагітних із запамороченням здебільшого судинної етіології.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 29 вагітних жінок, які мали чітко встановлений до вагітності діагноз захворювання, що спричиняє запаморочення. З метою лікування нападів запаморочення, що суттєво погіршували загальний стан та якість життя, жінки отримували лікування сольовим розчином із вмістом електrolітів і цитиколіну — препаратом Нейроцитин (виробництва «Юрія-Фарм»). Препарат призначали по 100 мл внутрішньовенно крапельно один раз на добу 10 днів із переходом на таблетовані форми препарату цитиколін.

Таблиця

Патологічні стани, які супроводжувалися запамороченням в обстежених вагітних

Показник	Абс. / %
Оториноларингологічна патологія	4 / 13,7
Черепно-мозкова травма	3 / 10,3
Артеріальна гіпертензія	7 / 24,1
Порушення вертебро-базиллярного кровообігу	4 / 13,7
Перенесений ішемічний інсульт або транзиторне порушення мозкового кровообігу	9 / 31,0
Вестибулопатія	2 / 6,8

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження даних анамнезу виявлено, що оториноларингологічна патологія спостерігалася в 4 (13,7%) жінок; черепно-мозкова травма – у 3 (10,3%) пацієнток, артеріальна гіпертензія – у 7 (24,1%) вагітних, порушення вертебро-базиллярного кровообігу – у 4 (13,7%) жінок, перенесений ішемічний інсульт або транзиторне порушення мозкового кровообігу – у 9 (31,0%) вагітних, вестибулопатія – у 2 (6,8%) жінок (табл.).

Усі жінки знаходилися під спостереженням невропатолога до вагітності. Вищевказана патологія діагностувалася в них за 2–3 роки до настання даної вагітності. За 6–8 місяців до вагітності 23 (79,3%) жінкам проведено МРТ-обстеження для виключення органічної об'ємної патології головного мозку.

Слід зазначити, що запаморочення мало нападopodobний характер і різну тривалість (рис. 1).

Так, у 5 (17,2%) жінок напади запаморочення тривали декілька секунд 3–4 рази на добу, у 18 (62,0%) вагітних – по 3–5 хвилин 4–6 разів на добу, а 6 (20,7%) пацієнтів скаржилися на тривалість запаморочення протягом 1–1,5 год. на добу.

Більшість хворих скаржилися на головний біль – 19 (65,5%), періодичний шум у голові – 11 (37,9%), порушення пам'яті – 14 (48,2%). Зниження працездатності у зв'язку з нападами запаморочення спостерігалися у 23 (79,3%) вагітних, а погіршення якості життя – у 26 (89,6%) жінок. Слід зазначити, що напади запаморочення та їх інтенсивність посилюлися

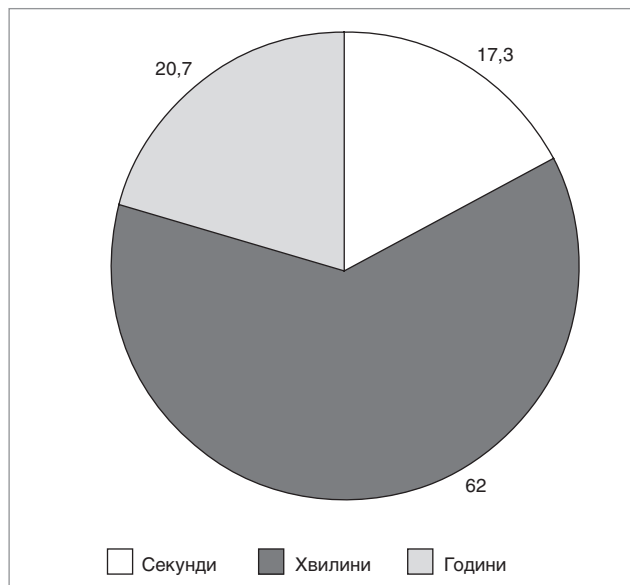


Рис. 1. Тривалість нападів запаморочення в обстежених жінок

під час вагітності порівняно з преконцепційним періодом.

З урахуванням вищевказаного та після консультації невропатолога всі хворі отримували лікування сольовим розчином із вмістом електролітів і цитиколіну – препаратом Нейроцитин (виробництва «Юрія-Фарм»). Після першого тижня лікування в більшості хворих суттєво поліпшився стан та якість життя. Ефект від лікування даним препаратом спостерігався у 24 (89,6%) вагітних: у 21 (72,4%) жінки суттєво зменшилися напади запаморочення, а у 5 (17,2%) – припинилися. Також у 3 (10,4%) жінок лікування не мало ефекту (рис. 2).

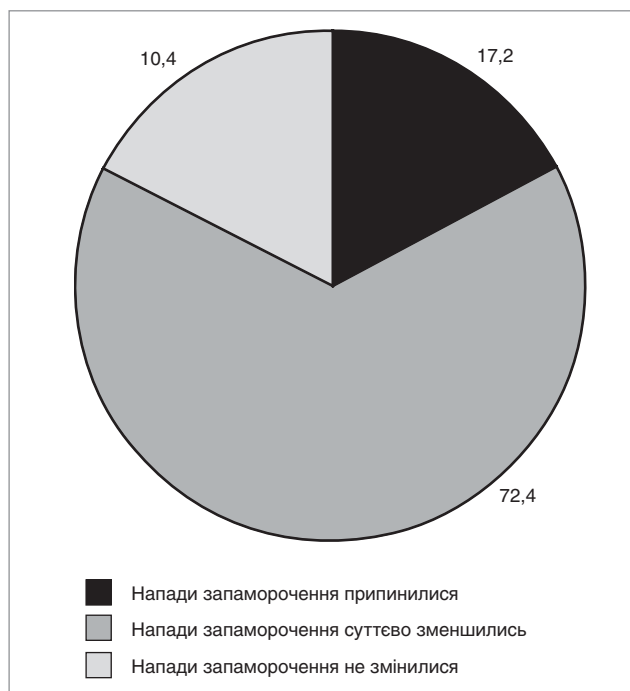


Рис. 2. Ефективність лікування в обстежених жінок (%)

Слід зазначити, що після лікування препаратом Нейроцитин у 24 (89,6%) вагітних підвищилася якість життя, зникли головний біль і шум. Усі жінки після курсу внутрішньовенного лікування були обстежені невропатологом. Поліпшення суб'єктивних результатів супроводжувалося об'єктивними змінами параметрів, симетричності реакції, результатів координаційних і статокінетичних проб. У подальшому жінкам призначили цитиколін у таблетках.

Висновки

У наших дослідженнях встановлено терапевтичну ефективність сольового розчину

із вмістом електролітів і цитиколіну — препарату Нейроцитин (виробництва «Юрія-Фарм») у вагітних із запамороченням здебільшого судинної етіології.

У зв'язку з частою хронізацією та поширеністю цієї патології, зокрема у вагітних, звертає на себе увагу оптимізація лікування. Безпечний профіль використання та доведена ефективність розширює показання до застосування цитиколіну у вагітних із запамороченням як у вигляді монотерапії, так і, за необхідності, у складі комплексної терапії.

Матеріал підготовлений за підтримки компанії «Юрія-Фарм».

ЛІТЕРАТУРА

1. Analysis of therapeutic efficacy of citicoline in patients with vertigo of central origin and vascular aetiology / D. Petrova, D. Maslarov, I. Angelov, D. Zekin // Am. J. Neuroprotec. Neuroregen. — 2012. — Vol. 4, № 1. — P. 1—8.
2. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial / A. Bustamante, D. Giralte, L. Garcia-Bonilla [et al.] // J. Neurochem. — 2012. — Vol. 123 (2). — P. 217—225.
3. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) / A. Davalos, J. Alvarez-Sabin, J. Castillo [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 380 (9839). — P. 349—357.
4. Guilemany J.M. [et al.] // Acta Otolaryngol. — 2004. — Vol. 124, № 1. — P. 49.
5. Nwaorgu O.G. [et al.] // Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 25, № 3, Suppl. 1. — P. 24.
6. Zalewski P. [et al.] // Otolaryngol. Pol. — 2004. — Vol. 58, № 1. — P. 97.

Сведения об авторах:

Дубров Сергей Александрович — д.мед.н., проф. каф. анестезиологии и интенсивной терапии НМУ имени А.А. Богомольца, президент Ассоциации анестезиологов Украины. Адрес: г. Киев, ул. Соломянская, 17; тел. (044) 249-78-23.

Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., вед. н. с. отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 15.08.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua/** или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.
Подписной индекс журнала «ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ» — **22811**

УДК 618.252:618.177-089.888.111+618.4/5

**Н.Я. Скрипченко, О.В. Шамаева, А.О. Гребиниченко,
Вол.В. Подольський, С.І. Могілевська, Т.М. Мазур**

Особенности течения беременности та родов в зависимости от типа хориальности у женщин с двойнями различного происхождения

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):41-48; doi 10.15574/PP.2017.72.41

Мета — порівняти особливості перебігу вагітності та пологів при двійнях природного походження та після використання допоміжних репродуктивних технологій з урахуванням типу хориальності та амніотичності.

Пацієнти та методи. Під спостереженням були 73 вагітні з двійнями: 56,2% (n=41) двієнь мали природне походження, 43,8% (n=32) настали після застосування допоміжних репродуктивних технологій. 61,0% спонтанних двієнь були монохоріальними (у тому числі: монохоріальні діамніотичні — 53,7%, монохоріальні моноамніотичні — 7,3%) та 39,0% — дихоріальними (усі — діамніотичні). Усі двійні від допоміжних репродуктивних технологій були дихоріальними діамніотичними.

Результати. Усі вагітні з двійнями, як природного походження, так і після допоміжних репродуктивних технологій, становлять групу високого ризику щодо розвитку ряду материнських та перинатальних ускладнень, частина з яких має неспецифічний характер і не залежить від типу хориальності, а інша — специфічні ускладнення, взагалі характерні або більш характерні для двієнь монохоріального типу і пов'язані зі змінами щодо розподілу судинних русел плодів в єдиній плаценті: синдром затримки розвитку плода (36,4%), багатоводдя та антенатальна загибель плода (13,6%), плацентарна дисфункція та дистрес плода (50,0%), передчасне переривання вагітності (63,7%). Тому серед двієнь різних типів монохоріальні двійні становлять групу найвищого ризику щодо розвитку цих ускладнень вагітності. Найсприятливіший перебіг вагітності з найменшою кількістю ускладнень, у тому числі загрози переривання (37,5%), відмічається в жінок із природними дихоріальними двійнями, всі пологи у них відбулися після 34 тижнів вагітності.

Жінки з двійнями, які завагітніли завдяки екстракорпоральному заплідненню, також становлять групу високого ризику щодо передчасного переривання вагітності (84,4%) і преєклампсії (21,9%).

Висновки. Проблема потребує подальшого поглибленого розвитку для розробки рекомендацій щодо вчасної діагностики та методів лікування ускладнень у вагітних із двійнями для профілактики перинатальних втрат і внесення поправок в існуючі регламенти їх ведення.

Ключові слова: двійні, природні двійні, двійні після допоміжних репродуктивних технологій, хориальність, амніотичність.

Features of twin pregnancy and deliveries depending on the type of chorionicity

N.Y. Skrypchenko, O.V. Shamaeva, A.O. Grebichenko, Vol.V. Podolsky, S.I. Mogilevska, T.M. Mazur

SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective — to compare the features of the course of twin pregnancies and deliveries of spontaneous origin and after using the assisted reproductive technologies, taking into account the type of chorionicity and amnionity.

Material and methods. In total 73 pregnant women with twin gestations were under observation: 56.2% (n=41) spontaneous ones and 43.8% (n=32) — after using the assisted reproductive technologies. The monochorionic twins were in 61.0% of spontaneous twin gestations (including: monochorionic-diamniotic — 53.7%, monochorionic-monoamniotic — 7.3%) and the dichorionic ones were in 39.0% cases (all — diamniotic). All of the twins from the assisted reproductive technologies were dichorionic-diamniotic.

Results. All pregnant women with spontaneous twin gestations and twin gestations after the assisted reproductive technologies are a high-risk group of a number of maternal and perinatal complications. Some of them are nonspecific and independent of the chorionicity type, and the others are specific complications, generally characteristic or more characteristic of the monochorionic type and associated with changes in the distribution of vasculature in a common placenta: intrauterine growth restriction syndrome (36.4%), polyhydramnios and intrauterine fetal death (13.6%), placental dysfunction and fetal distress (50.0%), premature termination of pregnancy (63.7%). Therefore, among the different types of twin gestations, the monochorionic ones are the highest risk group of these pregnancy complications. The most favorable pregnancy course with the fewest complications, including threatened miscarriage (37.5%), was noted in women with spontaneous dichorionic twins, which delivered after 34 weeks of gestation in all cases.

The women with twin pregnancies resulting from extracorporeal fertilization also form a high-risk group for premature termination of pregnancy (84.4%) and preeclampsia (21.9%).

Conclusions. The problem requires further more in-depth study to develop recommendations for early diagnosis and treatment of complications in pregnant women with twins to prevent perinatal losses and to amend existing regulations for their management.

Key words: twins, spontaneous twins, twins after the assisted reproductive technologies, chorionicity, amnionity.

Особенности течения беременности и родов у женщин с двойнями различного происхождения в зависимости от типа хориальности

Н.Я. Скрипченко, О.В. Шамаева, А.А. Гребиниченко, Вл.В. Подольский, С.И. Могилевская, Т.М. Мазур

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

Цель — сравнить особенности течения беременности и родов при естественных двойнях и двойнях после использования вспомогательных репродуктивных технологий с учетом типа хориальности и амниотичности.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 73 беременные с двойнями, из них 56,2% (n=41) с двойнями естественного происхождения и 43,8% (n=32) с двойнями после использования вспомогательных репродуктивных технологий. Из естественных двоен 61,0% были монохориального типа (в том числе: монохориальные диамниотические — 53,7%, монохориальные моноамниотические — 7,3%) и 39,0% — дихориального типа (все — диамниотические).

Результаты. Все беременные с двойнями, как естественного происхождения, так и после вспомогательных репродуктивных технологий, составляют группу высокого риска по развитию ряда материнских и перинатальных осложнений, одна часть из которых имеет неспецифический характер и не

зависит от типа хориальности, а вторая — специфические осложнения, вообще или в большей степени свойственные двойням монохориального типа и обусловленные нарушением распределения сосудистых русел плодов в одной плаценте: синдром задержки развития плода (36,4%), многоводие и антенатальная гибель плода (13,6%), плацентарная дисфункция и дистресс плода (50,0%), преждевременное прерывание беременности (63,7%). Поэтому среди двоен разных типов монохориальные двойни составляют группу высочайшего риска по развитию этих осложнений беременности. Наиболее благоприятное течение беременности с наименьшим количеством осложнений, в том числе угрозы прерывания (37,5%), отмечается у женщин с естественными дихориальными двойнями; все роды произошли у них после 34 недель беременности.

Женщины с двойнями, забеременевшие благодаря экстракорпоральному оплодотворению, также составляют группу высокого риска преждевременного прерывания беременности (84,4%) и преэклампсии (21,9%).

Выводы. Проблема нуждается в дальнейшем углубленном развитии с целью разработки рекомендаций по своевременной диагностике и методах лечения осложнений у беременных с двойнями для профилактики перинатальных потерь и внесения правок в существующие регламенты их ведения.

Ключевые слова: двойни, естественные двойни, двойни после вспомогательных репродуктивных технологий, хориальность, амниотичность.

Вступ

Незважаючи на сучасний рівень акушерської допомоги, вагітні з двійнями залишаються так званою «пороховою бочкою» родопомічної служби через високі показники перинатальної смертності, яка в десятки разів перевищує відповідні дані при вагітностях одним плодом [1, 3, 6, 11, 16].

Значної актуальності проблема двієнь набула з початку третього тисячоліття завдяки широкому використанню допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що сприяло зростанню частоти народження двієнь у десятки разів. У когорті вагітних після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) двійні народжуються у 20,0–30,0% випадків, частота ж природних двієнь не перевищує 0,5–1,5% [4, 5]. При цьому екстракорпоральним двійням притаманна найбільша кількість і частота ускладнень, що стало підґрунтям для ставлення до всіх вагітностей з двійнями внаслідок ДРТ як до патологічних [14]. При природних двійнях частота патології вагітності також висока, а при деяких варіантах двієнь вона навіть наближається до 90,0% [4, 5]. Основного значення при цьому фахівці надають типу хориальності, зазначаючи, що саме він визначає характер ускладнень.

З двох типів хориальності, властивих двійням, монохориальний (МХ) тип більш несприятливий: перинатальна смертність при ньому в 3–4 рази вища, ніж при дихориальному (ДХ) [11, 13]. При цьому найнебезпечнішим варіантом є монохориально-моноамніотична (МХ-МА) двійня, для якої характерна найбільша кількість ускладнень серед усіх типів двієнь, та дуже висока частота загибелі плодів — 50,0–70,0% [10]. Зустрічається МХ-МА двійня нечасто, в 5,0% випадків усіх МХ вагітностей. Вважають, що МХ-МА двійня виникає відразу після імплантації, що відповідає 8–12-му дню після запліднення, завдяки внутрішньому поді-

лу бластоцисти. При цьому обидва плоди розвиваються в одному плодовому міхурі і мають єдині спільні хоріон, амніон і жовтковий мішок [12].

Монохориально-моноамніотичний тип двієнь характеризується найбільшою кількістю патології, що взагалі властива вагітності. Саме при МХ-МА двійнях частіше, ніж при інших типах двієнь, зустрічається патологія, характерна і для вагітності одним плодом, і для багатоплідності. У тому числі відмічаються ускладнення, специфічні для МХ плацентації, і рідкісна патологія, властива лише МХ-МА двійням [13]. Також частіше зустрічається вроджена й спадкова патологія плода.

Дихориальний тип двієнь — більш сприятливий, майже у 90,0% випадків він є дизиготним. Зиготність встановлюється лише при ультразвуковому дослідженні (УЗД): за наявності дизиготної двійні в яєчниках вагітної жінки визначається два жовтих тіла [18]. Проте характер ускладнень при двійнях визначає не зиготність, а хориальність. Простежується чіткий зв'язок між хориальністю та перинатальною захворюваністю і смертністю: рівень перинатальної смертності, пов'язаний з глибокою недоношеністю плодів, при ДХ двійнях у 2,5 рази нижчий, ніж при МХ (2,0% і 5,0% відповідно). Частота передчасних пологів у термінах до 32 тижнів при МХ двійнях у 2 рази вища за їх частоту при ДХ двійнях, а кількість пізніх мимовільних абортів при МХ двійнях у 5 разів більша, ніж при ДХ (10,0% та 2,0% відповідно) [10, 14].

Поряд із передчасним перериванням вагітності, при двійнях показники закінчення вагітності значно погіршуються тяжкими ускладненнями, характерними саме для багатоплідності: затримка розвитку одного або обох плодів (так звана селективна затримка росту плода (ЗРП)), фето-фетальний трансфузійний синдром (ФФТС) та внутрішньоутробна загибель одного або обох плодів [16, 19, 21].

Затримка росту одного з плодів зустрічається при двійнях у 10 разів частіше, ніж при одноплідній вагітності. Частота її висока як у пацієнок із МХ типом двієнь (30,0%), так і у вагітних із двійнями ДХ типу (20,0%). Затримка росту одночасно обох плодів із двійні при МХ двійнях зустрічається майже в 4,5 разу частіше, ніж при ДХ (7,5% та 1,7% відповідно) [17].

Тяжким ускладненням вагітності, властивим лише монохоріальному типу двієнь, є ФФТС, який виявляється в 5,0–25,0% випадків [7, 9, 10, 20]. Перинатальна смертність при ФФТС дуже висока (60,0–100,0%). Найбільш несприятливий прогноз відмічається при появі перших клінічних проявів синдрому в терміні до 25 тижнів вагітності [5].

Також тяжким ускладненням вагітності при двійнях є загибель одного або обох плодів. Випадки загибелі плодів у вагітних із двійнями досить часті: у терміні до 24 тижнів вагітності випадок загибелі одного плода відмічається у 12,7% МХ та у 2,5% ДХ двієнь, а після 24 тижнів — у 4,9% та 2,8% відповідно [10]. Як зазначається вище, найбільша частота загибелі плодів реєструється при МХ-МА двійнях — до 50,0–70,0% [10]. При загибелі одного плода із двійні у II–III триместрах вагітності ризик наступної загибелі чи пошкодження головного мозку другого плода становить 5,0–10,0% при ДХ типі плацентации, а при МХ типі — до 25,0% [11]. Ураження живого плода відбувається через значну гіпотензію, яка виникає внаслідок перерозподілу крові («кровотечі») від живого плода в плацентарний комплекс загиблого [8, 15].

Для динамічного пренатального спостереження за вагітними з двійнями важлива роль відводиться УЗД, завдяки якому проводиться оцінка стану плодів та позаплідних структур, а також визначаються важливі прогностичні критерії передчасного переривання вагітності (істинна довжина шийки матки і стан її внутрішнього вічка) [2].

Мета дослідження — порівняти особливості перебігу вагітності та пологів при двійнях природного походження і після використання ДРТ з урахуванням типу хоріальності та амніотичності.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були вагітні жінки з двійнями. В однієї частини жінок двійні мали природне походження і виникли спонтанно, в іншій — настали після застосування ДРТ. При розподілі жінок на групи враховували природу двієнь і тип хоріальності й амніотичності.

Усього за період спостереження (3 роки) у відділенні акушерської патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (ДУ «ІПАГ НАМН України») народилося 73 двійні. Із них 56,2% (n=41) були природними (1-ша група), а 43,8% (n=32) настали після застосування ДРТ (2-га група). Відповідно до рекомендованої тактики ведення багатоплідних вагітностей, усім пацієнткам у динаміці вагітності проводили всебічне клініко-лабораторне обстеження та необхідне патогенетичне лікування.

Усі двійні від вагітностей, які настали завдяки ДРТ, — 32 (100,0%), були ДХ-ДА. Природні двійні були як моно-, так і дизиготними; їх розподілили за хоріальністю та амніотичністю таким чином: МХ-МА — 3 (7,3%), МХ-ДА — 22 (53,7%) та ДХ-ДА — 16 (39,0%).

Через малу кількість спостережень МХ-МА двійні були виключені з дослідження. Тому до групи вагітних із природним походженням двієнь (1-ша група) увійшло 38 жінок: із них 42,1% (n=16) вагітних із двійнями ДХ-ДА типу та 57,9% (n=22) вагітних із двійнями МХ-ДА типу. Для порівняння особливостей перебігу вагітності та пологів при двійнях залежно від хоріальності групу вагітних із природними двійнями (1-ша група) розподілили на дві підгрупи: підгрупу А становили жінки з ДХ-ДА типом двієнь, підгрупу Б — вагітні з двійнями МХ-ДА типу.

Дані щодо розподілу природних двієнь за типом хоріальності та амніотичності, отримані у відділенні акушерської патології, відрізняються від показників, напрацьованих раніше у відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ НАМН України», що, ймовірно, пов'язано з направленням до акушерських клінік інституту вагітних із тяжкою акушерською патологією, яка частіше зустрічається при МХ типі двієнь. Так, дані відділення медицини плода свідчать, що в структурі двієнь природного походження щодо хоріальності та амніотичності переважають ДХ-ДА двійні, частота яких становить близько 50,0%, рідше зустрічаються МХ-ДА двійні — 36,0%, значно рідше — МХ-МА — 6,7% випадків; в останніх 7,6% випадків чітко визначити хоріальність не вдалося.

Для визначення типів хоріальності та амніотичності проводили УЗД двієнь у відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ НАМН України» у терміни, визначені протоколом, та за показаннями, на ультразвукових діагностичних сканерах «HDI 4000», ACCUVIX V20EX-EXP та ACCUVIX V10.

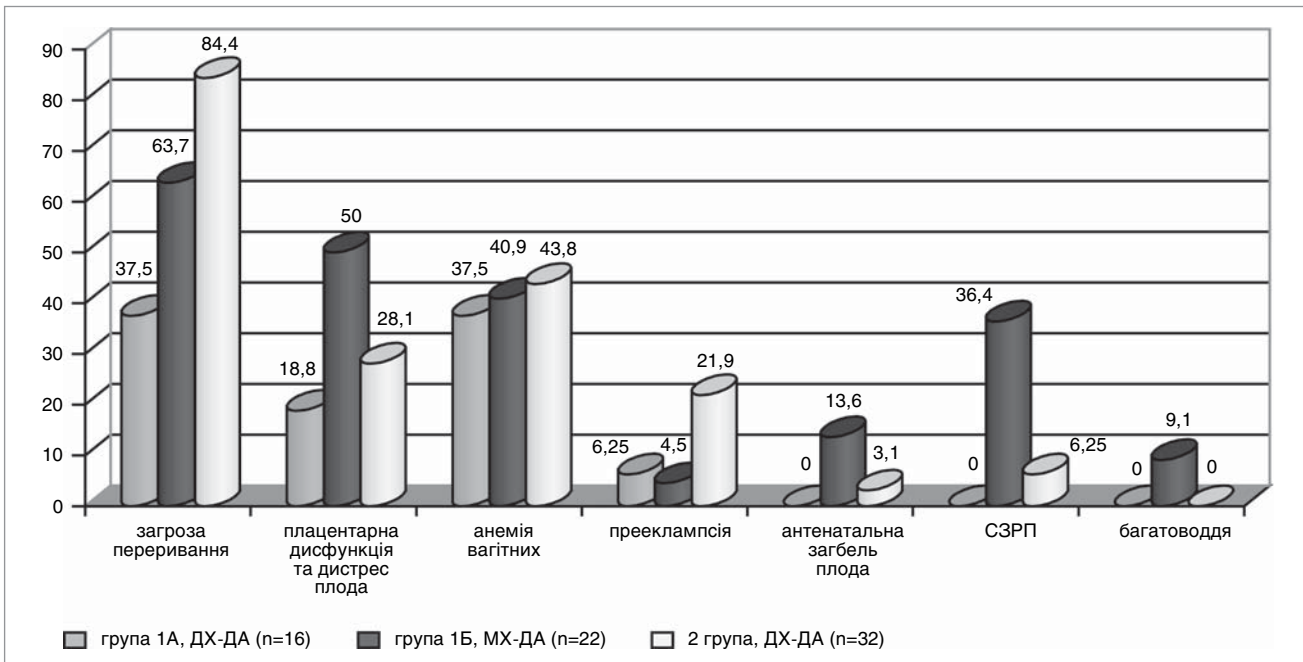


Рис. 1. Ускладнення вагітності при двійнях за хоріальністю (%)

Дослідження виконали згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалили Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримали поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

У роботі використали клініко-статистичні та математичні методи дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

Як зазначалося, за період 2014–2016 рр. у відділенні акушерської патології ДУ «ІПАГ НАМН України» народилося 73 двійні, із них 41 (56,2%) двійня була природного походження, 32 (43,8%) настали внаслідок ДРТ.

Вік спостережуваних вагітних коливався у широких межах — від 15 до 49 років, при цьому жінки з двійнями природного походження були молодшими за жінок, які завагітніли завдяки ДРТ: понад 60,0% жінок 1-ї групи були у віці до 30 років, а вік 70,0% жінок 2-ї групи перевищував 30 років ($p < 0,05$). При цьому не виявлено вікових відмінностей в групі вагітних із природними двійнями (1-ша група) при розподілі за типом хоріальності ($p > 0,05$).

У 12 (37,5%) жінок 2-ї групи, які завагітніли внаслідок ЕКЗ, відмічалася первинна неплідність, в 11 (34,4%) — вторинна, у 9 (28,1%) пацієнток використано ДРТ у зв'язку з неплідністю чоловіка.

Перебіг вагітності в досліджуваних пацієнток супроводжувався багатьма ускладненнями,

частина з яких була неспецифічною для різних типів двійнь і майже з однаковою частотою зустрічалася в усіх групах жінок; інші ж ускладнення пов'язані з типом хоріальності і мали чіткі групові відмінності. Такі ускладнення вагітності, як передчасне переривання, багатоводдя, плацентарна дисфункція і дистрес плода, ЗРП та антенатальна загибель плода, були найбільш характерними для МХ типу двійнь, що узгоджується з даними літератури [12, 16].

Найчастішим ускладненням періоду гестації в жінок із двійнями всіх груп була загроза переривання вагітності (рис. 1). Вона спостерігалася в половині жінок зі спонтанними двійнями (52,6%) та майже у 85,0% вагітних із двійнями після ЕКЗ, що в 1,6 разу більше, ніж при природних двійнях ($p < 0,05$). При цьому істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) мала неспецифічний характер і виявлялася майже в третині жінок в обох групах, у зв'язку з чим їм був введений силіконовий акушерський песарій, як більш ефективний та безпечний метод лікування порівняно з циркулярним швом [2].

Частота загрози переривання вагітності в жінок із природними двійнями мала чіткий зв'язок із типом хоріальності: при МХ двійнях вона була в 1,7 разу вищою, ніж при ДХ ($p < 0,05$). Найбільш сприятливий перебіг вагітності з найменшою кількістю ускладнень відмічався в жінок із природними ДХ-ДА двійнями.

Найвища частота загрози переривання вагітності в жінок із двійнями після ЕКЗ може бути

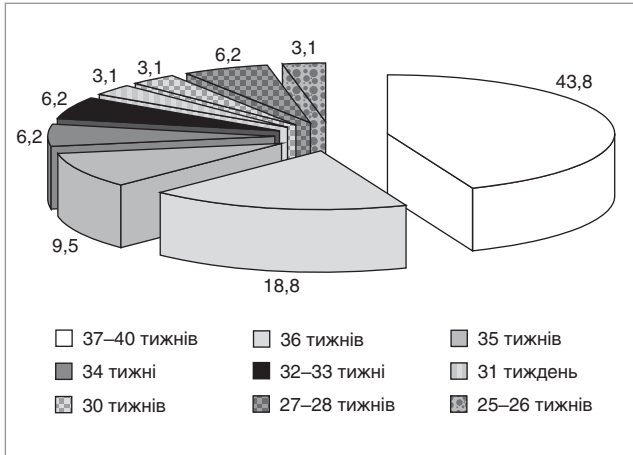


Рис. 2. Терміни розродження вагітних із двійнями після ЕКЗ (ДХ-ДА), (%)

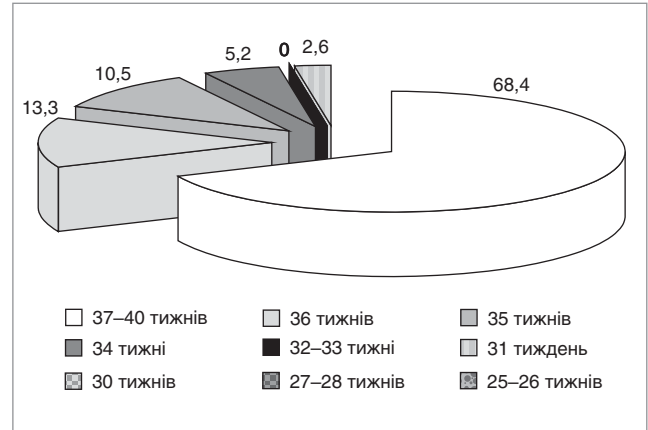


Рис. 3. Терміни розродження вагітних із природними двійнями (ДХ-ДА, МХ-ДА), (%) Ускладнення в пологах у вагітних із двійнями наведено в таблиці.

пов'язана, з одного боку, з перерозтягненням матки, що взагалі властиве вагітності двійнею, а з іншого — з неможливістю повного відтворення природного нейро-імуно-гуморального фону при штучному заплідненні, необхідного для забезпечення сприятливих умов для розвитку вагітності; також вагому негативну роль відіграє старший вік матерів та наявність у більшості з них хронічних соматичних захворювань, обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу.

Враховуючи, що передчасне переривання вагітності є грізним ускладненням, яке лежить в основі більшості випадків перинатальних втрат при двійнях, застосування заходів щодо його профілактики та лікування є надзвичайно необхідним і своєчасним завданням.

Поряд із загрозою переривання частим ускладненням вагітності в жінок із двійнями була анемія вагітних (близько 40,0% в усіх групах) та специфічні для вагітних із МХ типом двійнь ЗРП (36,4%) та плацентарна дисфункція і дистрес плода (у 50,0% випадків) — див. рис. 1.

Преeklampсія ускладнила вагітність більше ніж у 20,0% жінок із двійнями після ДРТ (2-га група), при цьому майже у 2/3 із них вона мала середній ступінь тяжкості. У жінок зі спонтанними двійнями частота преeklampсії була нижчою в 4 рази ($p < 0,05$) і переважно в легкій формі.

На тлі високої частоти загрози переривання вагітності в жінок із двійнями всіх груп відмічалася висока частота передчасних пологів. Так, вагітність закінчилася пологами в строк у 43,8% ($n=14$) жінок із двійнями після ДРТ, у 56,2% ($n=18$) вагітних 2-ї групи пологи були передчасними. З них народили в терміні гестації до 28 тижнів 3 (9,4%) жінки, з 29 до 32 тижнів — 4 (12,5%), з 34 до 36 тижнів — 10 (31,3%) жінок (рис. 2).

Інша ситуація відмічалася при розродженні вагітних із природними двійнями: кількість термінових пологів у цих жінок в 1,5 разу перевищувала їх кількість у жінок з ЕКЗ ($p < 0,05$) (рис. 3). Понад 90,0% пологів у жінок зі спон-

Таблиця

Ускладнення пологів у вагітних з двійнями (абс., %)

Група жінок	Кількість жінок	Ускладнення в пологах				
		передчасний вилив вод	передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	дефект плацентарної тканини	дистрес плода	гіпотонічна кровотеча
1-ша	38	15 (39,5)	—	5 (13,2)	3 (7,9)	1 (2,6)
Підгрупа:						
А	16	7 (43,8)		2 (12,5)	1 (6,2)	1 (6,2)
Б	22	8 (36,4)		3 (13,6)	2 (9,2)	—
2-га	32	13 (40,6)	1 (3,1)		3 (9,4)	—

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці відносно показників у жінок із двійнями 2-ї групи (із застосуванням ДРТ).

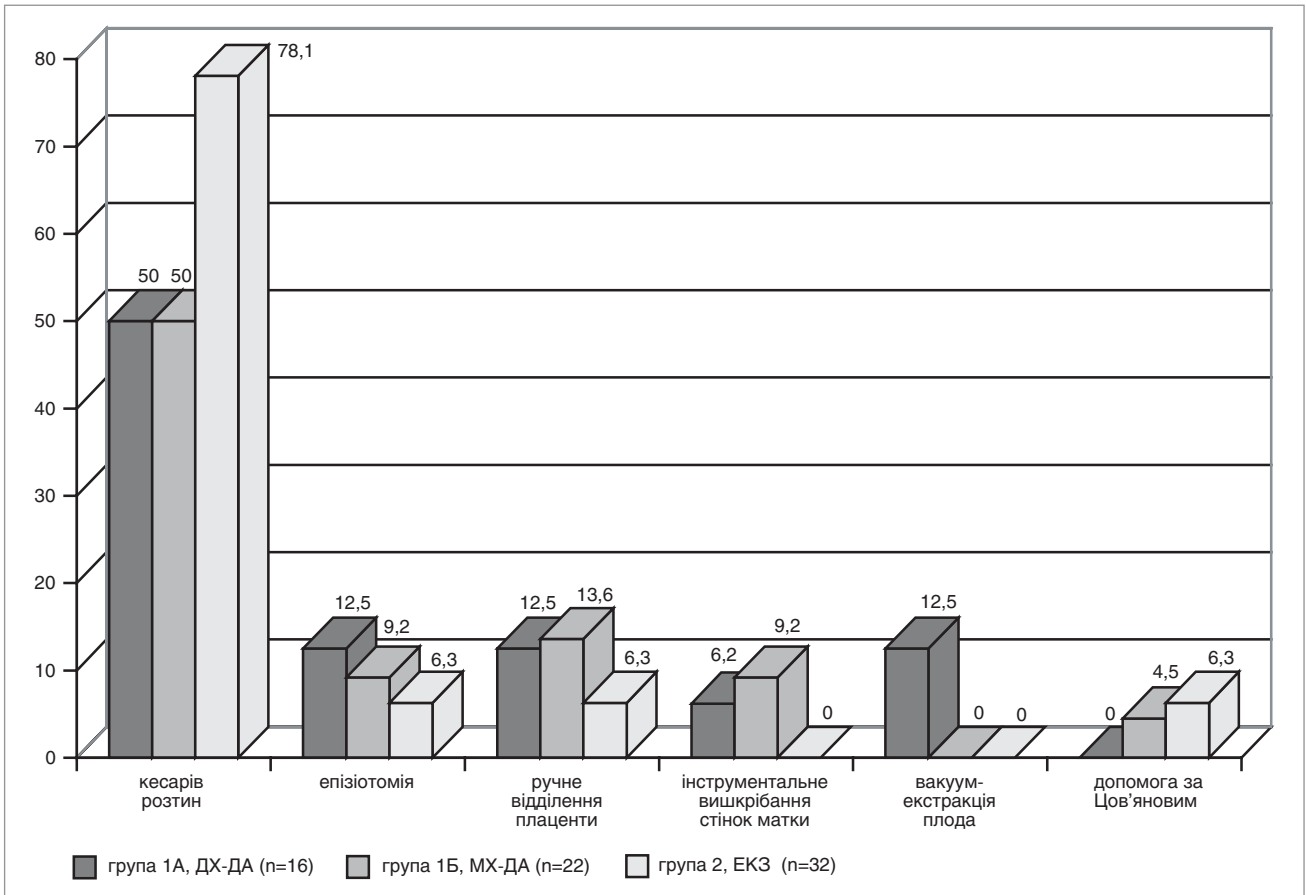


Рис. 4. Оперативні втручання в роділлей із двійнями (%)

танними двійнями відбулися після 34 тижнів вагітності, що було позитивною передумовою для виживання та здоров'я немовлят. Найкращі показники відмічалися в жінок із природними ДХ-ДА двійнями: всі пологи у них відбулися після 34 тижнів вагітності (100,0%).

Як свідчать дані таблиці 1, найчастішим ускладненням пологів у жінок із двійнями був передчасний вилив навколоплідних вод, частота якого була подібною в усіх групах вагітних і становила близько 40,0%. Також подібною була і частота гострого дистресу плода в пологах, в усіх групах вагітних вона не перевищувала 10,0%. Інші ускладнення пологів були поодинокими, вони мали зв'язок із методом і тактикою розродження, які відрізнялися у вагітних із природними та екстракорпоральними двійнями. Через це суттєво відрізнялися вид і частота оперативних втручань у пологах у цих жінок (рис. 4).

Тоді як половина жінок із природними двійнями (1-ша група) народила самостійно — 50,0% (n=19), близько 80,0% (n=25) вагітних з екстракорпоральними двійнями розродилися абдомінально в плановому та ургентному порядку (рис. 4).

У 1-й групі жінок, із двійнями природного походження, основними показаннями до операції кесаревого розтину були: тазове передлежання першого плода при головному або поперечному передлежанні другого, рубець на матці, хронічний дистрес плода та ЗРП, лейоміома матки великих розмірів, симфізит. При виборі методу розродження враховували бажання жінки.

У жінок 2-ї групи, які завагітніли завдяки ДРТ і очікували на народження двієнь, основними діагнозами, які остаточно вирішили тактику розродження на користь кесаревого розтину в плановому порядку, були: тривала первинна та вторинна неплідність при похилому віці матері, прееклампсія середнього ступеня тяжкості, що не піддавалася лікуванню, неправильне положення близнюків (перший плід у тазовому передлежанні при головному передлежанні другого), коли при природному перебігу пологів існує ризик розвитку тяжких ускладнень («колізія близнюків»), хронічний дистрес плода та ЗРП, лейоміома матки, наявність рубця на матці.

У жінок 1-ї групи, з природними двійнями, живими народилося 72 (94,7%) дитини, з них 47,2% (n=34) хлопчиків і 52,8% (n=38) дівча-

ток. 4 (5,3%) дитини в жінок цієї групи народилися мертвими.

Жінки 2-ї групи, які завагітніли внаслідок застосування ДРТ, народили живою 61 (95,3 %) дитину, а саме: 55,7% (n=34) хлопчиків і 44,3% (n=27) дівчаток. У цій групі жінок народилися мертвими 3 (4,7%) дитини.

Маса тіла новонароджених, які народилися в жінок із самостійними двійнями (1-ша група), більше ніж у 60,0% (n=45) випадків перевищувала 2500 г, при цьому відмінностей, пов'язаних із типом хоріальності, не виявлено. У вагітних 2-ї групи, яким були застосовані ДРТ, кількість новонароджених, що вважаються доношеними за масою тіла, не відрізнялася від даних у жінок із природними двійнями (p>0,05).

Зріст новонароджених у жінок зі спонтанними двійнями в обох підгрупах був вищим за відповідні показники в жінок із вагітностями внаслідок ДРТ. У жінок 1-А підгрупи зріст ≥ 47 см був майже у 90,0% новонароджених. У жінок із вагітностями внаслідок ДРТ кількість новонароджених зі зростом ≥ 47 см була меншою і становила близько 60,0% (p<0,05). Найкращі показники відмічалися в жінок із природними ДХ-ДА двійнями.

Оцінка стану новонароджених свідчить про суттєво кращий стан дітей у жінок, які завагітніли самостійно: кількість дітей, що народилися в жінок 1-ї групи, в задовільному стані (майже 60,0%) була в 1,5 разу більша, ніж у жінок, що завагітніли внаслідок ДРТ (p<0,05). Відповідно, у жінок зі спонтанними двійнями народилося суттєво менше дітей у стані тяжкої асфіксії (близько 7,0%), ніж у жінок, в яких застосовували ДРТ (37,0%, p<0,05).

Визначення наявності вродженої та спадкової патології у плодів із двієнь свідчило про незначну їх поширеність. Лише у двох плодів із двієнь ДХ-ДА типу в одному випадку — після ЕКЗ (гідронефроз нирки), а в іншому — при природній двійні, в одного з плодів виявлено вроджену ваду серця центральної нервової системи; ще в одному випадку при природній ДХ-ДА двійні в одного з плодів відмічено ацентричний вихід пуповини.

Таким чином, проведене дослідження щодо виявлення специфічних і неспецифічних ускладнень вагітності та пологів у жінок із двійнями, пов'язаних із типом хоріальності, дало змогу встановити низку тяжких ускладнень вагітності, властивих МХ-ДА двійням, і переважно пов'язаних із порушенням перерозподілом судинних русел двох плодів в єдиній

плаценті: плацентарна дисфункція та дистрес плода (50,0%), ЗРП (36,4%), багатоводдя та антенатальна загибель плода (13,6%), передчасне переривання вагітності (63,7%). Тому МХ-ДА двійні становлять групу високого ризику щодо розвитку цих ускладнень вагітності.

При цьому у вагітних із двійнями всіх типів хоріальності відмічалася значна низка ускладнень як вагітності, так і пологів, що висуває нагальну потребу особливого підходу до цього контингенту жінок та внесення поправок в існуючі регламенти їх ведення.

Висновки

Вагітні з двійнями всіх типів хоріальності становлять групу підвищеного ризику щодо розвитку тяжких ускладнень вагітності і пологів. Частина цих ускладнень має неспецифічний характер і не залежить від типу хоріальності (ІЦН, ПРПО, анемія), інша частина — специфічні ускладнення, пов'язані з хоріальністю і більше властиві МХ-ДА двійням, у природі яких лежить порушений розподіл судинних русел плодів в єдиній плаценті: плацентарна дисфункція та дистрес плода (50,0%), ЗРП (36,4%), багатоводдя та антенатальна загибель плода (13,6%), передчасне переривання вагітності (63,7%). Тому МХ-ДА двійні входять до групи найвищого ризику щодо розвитку цих ускладнень вагітності.

Найбільш сприятливий перебіг вагітності з найменшою кількістю ускладнень, у тому числі загрози переривання (37,5%), відмічається в жінок із природними ДХ-ДА двійнями, всі пологи у них відбулися після 34 тижнів вагітності.

Жінки з двійнями, які завагітніли завдяки ЕКЗ, також становлять групу високого ризику щодо передчасного переривання вагітності (84,4%) та прееклампсії (21,9%).

Істміко-цервікальна недостатність має неспецифічний характер і спостерігається майже в третини жінок обох груп.

Кількість термінових пологів і кількість дітей, що народилися в задовільному стані, у жінок із природними двійнями в 1,5 разу перевищує їх кількість у жінок з ЕКЗ. Понад 90,0% пологів у жінок зі спонтанними двійнями відбулися після 34 тижнів вагітності, що стало позитивною передумовою для виживання та здоров'я немовлят.

Проблема потребує подальшого поглибленого розвитку для розробки рекомендацій по вчасній діагностиці та методах лікування ускладнень у вагітних із двійнями для профі-

лактики перинатальних втрат і внесення поправок в існуючі регламенти їх ведення.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому необхідно розробити організаційно-діагностично-лікувальні заходи, спрямовані на зменшення кількості та тяжкості перинатальних ускладнень у жінок із двійнями,

для максимального пролонгування вагітності до фізіологічного терміну розродження, відповідного поліпшення стану новонароджених і зниження перинатальних втрат, а також вивчити ефективність запропонованого комплексу заходів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П. Перинатальні наслідки багатоплідності / Ю.П. Вдовиченко, А.В. Ткаченко // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 2 (88). — С. 56—60.
2. Герасимова А.А. Ультразвуковые критерии состояния шейки матки при двойне. Прогнозирование преждевременных родов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Герасимова. — Москва, 2006. — 21 с.
3. Голота В.Я. Медико-соціальні аспекти багатопліддя / В.Я. Голота, В.О. Бенюк, С.В. Тагайчинова // Український медичний часопис. — 2004. — № 5 (43). Т. IX/X. — С. 103—104.
4. Егорова О.А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодной беременностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Егорова. — Москва, 2002. — 26 с.
5. Некрасова Е.С. Многоплодная беременность / Е.С. Некрасова. — 1-е изд. — Москва: Реал Тайм, 2009. — 144 с.
6. Ткаченко А.В. Перебіг та наслідки багатоплідних гестацій у порівняльному аспекті / А.В. Ткаченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2005. — № 3. — С. 89—95.
7. Фето-фетальный трансфузийный синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження / С.І. Жук, В.І. Ошовський, І.О. Ошовська, О.В. Мельник // Здоровье женщины. — 2011. — № 3 (59). — С. 193—197.
8. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus / M. Nakata, M. Sumie, S. Murata [et al.] // Fetal Diagn. Ther. — 2007. — Vol. 22. — P. 7—9.
9. Bajoria R. Abundant vascular anastomoses in monoamniotic versus diamniotic placentas / R. Bajoria // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 788—793.
10. Baxi L.V. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes / L.V. Baxi, C.A. Walsh // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2009. — Vol. 27. — P. 1—5.
11. Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial) / S.M.S. Liem, G.J. van Baaren, F.M.C. Delemarre [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 44. — P. 338—345.
12. First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies / N.J. Sebire, A. Souka, H. Skentou [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 16. — P. 223—225.
13. Intracranial magnetic resonance imaging findings in the surviving fetus after spontaneous monochorionic cotwin demise / A.C. Jelin, M.E. Norton, A.I. Bartha [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 199 (4). — P. 398.e1-5.
14. Management of monochorionic twin pregnancy // Royal College of Obstetricians and Gynaecologist Green-top Guideline. — 2008. — № 51.
15. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling // M.V. Senat, J.P. Bernard, S. Loizeau, Y. Ville // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 20. — P. 360—363.
16. Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation, and Perinatal Outcome / I. Blickstein, L.G. Keith / Informa Healthcare. — 2005. — 2 ed. — 976 p.
17. Screening for trisomies in dichorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness according to the mixture model / D. Wright, A. Syngelaki, I. Staboulidou [et al.] // Prenat. Diagn. — 2011. — Vol. 31. — P. 16—21.
18. Tong S. Determining zygosity in early pregnancy by ultrasound / S. Tong, B. Vollenhoven and S. Meagher // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 23. — P. 36—37.
19. Twins, placentas, and genetics: acardiac twinning in a dichorionic, diamniotic, monozygotic twin gestation / C.A. French, F.R. Bieber, D.H. Bing, D.R. Genest // Hum. Pathol. — 1998. — Vol. 29 (9). — P. 1028—1031.
20. Umur A. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome / A. Umur, M.J. van Gemert, P.G. Nikkels // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 189. — P. 1325—1329.
21. Vascular anastomoses in dichorionic diamniotic-fused placentas / M.P. Foschini, L. Gabrielli, T. Dorji [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2003. — Vol. 22 (4). — P. 359—361.

Сведения об авторах:

Скрипченко Наталия Яковлена — засл. врач Украины, д.мед.н., зав. отделения внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.
Шамаева Елена Владимировна — к.мед.н., ст.н.с. отделения внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Гребиниченко Анна Александровна — к.мед.н., ст.н.с. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Подольский Владимир Васильевич — к.мед.н., руководитель научной группы, ст.н.с., зав. отделения проблем здоровья женщины фертильного возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Могилевская Светлана Ивановна — к.мед.н., ст.н.с. отделения внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Мазур Тарас Николаевич — н.с. отделения внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 05.08.2017 г.

УДК 618.3-06:612.017.2

**І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, Н.В. Рудакова,
В.Б. Ткаченко, С.М. Толкач, Т.С. Наквасюк**

Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):49-53; doi 10.15574/PP.2017.72.49

Мета — вивчити особливості місцевого імунітету у вагітних із невиношуванням та здорових вагітних жінок.

Пацієнти та методи. Об'єктом досліджень обрано 70 вагітних жінок. Основну групу становили 50 вагітних жінок із невиношуванням в анамнезі, контрольну групу — 20 відносно здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Дослідження проведено протягом першого триместру. У всіх вагітних жінок визначено показники місцевого імунітету в цервікальному слизу, цитокіновий статус цервіко-вагінального змиву та стан місцевого мікробіоценозу вагінального вмісту.

Результати. Зміни показників концентрації імуноглобулінів у цервікальному слизу, дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у цервіко-вагінальних змивах у жінок відбуваються залежно від стану мікробіоценозу піхви та вважаються маркерами розвитку місцевого запального процесу в жінок із невиношуванням.

Висновки. Розвиток невиношування в жінок із порушенням стану мікробіоценозу піхви відбувається на тлі порушення імунного статусу переважно на локальному рівні.

Ключові слова: вагітність, невиношування, цитокіни, біотоп.

Features of local immunity in women with miscarriage

I.I. Vorobjova, A.A. Zhivetska-Denisova, N.V. Rudakova, V.B. Tkachenko, S.M. Tolkach, T.S. Nakvasiuk

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to explore the characteristics of local immunity in pregnant women with miscarriage compared to healthy pregnant women.

Material and methods. During the study 70 pregnant women were examined. The main group consisted of 50 pregnant women with a history of miscarriage, the control group — 20 apparently healthy women with a physiological gestation course. The study was conducted during the first trimester of pregnancy. The main characteristic features of local immunity such as changes of cervical mucus, cytokine status of cervicovaginal swab and local microbiocenosis of vaginal secretion were examined in all pregnant women of both main and control groups.

Results. Changes of the parameters of immunoglobulin concentration in cervical mucus, imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cervical-vaginal swabs in women occur depending on the vaginal microbiocenosis status and are considered as the markers of the local inflammatory process in women with miscarriage.

Conclusions. The miscarriage in women with the altered vaginal microbiocenosis occurs against the background of impaired immune status mainly at the local level.

Key words: pregnancy, miscarriage, cytokines, biotope.

Особенности местного иммунитета у женщин с невынашиванием

И.И. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, Н.В. Рудакова, В.Б. Ткаченко, С.М. Толкач, Т.С. Наквасюк

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

Цель — изучить особенности местного иммунитета у беременных с невынашиванием и здоровых беременных женщин.

Пациенты и методы. Объектом исследования выбраны 70 беременных женщин. Основную группу составили 50 беременных женщин с невынашиванием в анамнезе, контрольную группу — 20 относительно здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Исследование проведено в течение первого триместра. У всех беременных женщин определены показатели местного иммунитета в цервикальной слизи, цитокіновий статус цервіко-вагінального смыва и состояние местного микробиоценоза влагалища и содержания его содержимого.

Результаты. Изменения показателей концентрации иммуноглобулинов в цервикальной слизи, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокінов в цервіко-вагінальних смывах у женщин происходят в зависимости от состояния микробиоценоза влагалища и считаются маркерами развития местного воспалительного процесса у женщин с невынашиванием.

Выводы. Развитие невынашивания у женщин с нарушением состояния микробиоценоза влагалища происходит на фоне нарушения иммунного статуса преимущественно на локальном уровне.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, цитокіни, біотоп.

В умовах несприятливої демографічної ситуації в Україні відтворення популяції набуває державного значення [2].

Одне з перших місць серед проблем практичного акушерства посідає невиношування вагітності. Невиношування є основною причиною перинатальної захворюваності і смертності, зумовлюючи половину всіх випадків мертворождення і більшість випадків ранньої неонатальної захворюваності та смертності [5].

Вагітність — складний багатоступеневий процес із залученням значної кількості клітин-

них та гуморальних факторів імунітету, у тому числі факторів місцевого імунітету [4, 7].

Встановлено, що при фізіологічному перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, збільшується продукція цитокінів, що визначають розвиток імунної відповіді Th2-опосередкованим шляхом, які, блокуючи реакції клітинного імунітету, сприяють інвазії трофобласту, подальшому розвитку вагітності [3].

Зазначене можна розцінювати як активацію регуляторних механізмів, спрямовану на зни-

ження прозапальної імунної активності й посилення синтезу блокуючих антитіл.

Незважаючи на безліч різних факторів, які мають пряме відношення до формування невиношування, єдність поглядів на патогенез цієї патології відсутня. Недостатня теоретична обґрунтованість патогенезу невиношування вагітності обумовлює емпіричність лікувальної тактики, що не дає змоги істотно знизити частоту цієї патології. Одним із найбільш перспективних напрямків у вивченні етіології й патогенезу невиношування вагітності є дослідження в області імунології вагітності [6].

Незважаючи на певну кількість наукових робіт, присвячених ролі імунної системи взагалі і факторів місцевого імунітету, зокрема, у патогенезі невиношування вагітності, у доступній науковій літературі недостатньо відомостей про порушення імунного статусу при зазначеній акушерській патології.

Дослідження ролі імунної системи в етіології невиношування ґрунтується на аналізі пулу імунних клітин й імунних медіаторів / цитокінів у периферійній крові матері, а також деяких параметрів місцевого імунітету.

Доведено, що статеві органи жінки мають власну гуморальну систему. При цьому шийка матки є місцем найбільшої гуморальної активності [7].

Місцевий імунітет статевих органів має усі необхідні елементи для формування ефективної імунної відповіді проти патогенних мікроорганізмів. Однак порівняно з імунною системою слизових оболонок дихального і кишковоготракту місцевий імунітет статевих шляхів вивчений недостатньо.

У зв'язку з цим актуальним є аналіз особливостей імунного статусу, зокрема, місцевого імунітету, при фізіологічному перебігу вагітності і загрози її передчасного переривання з метою оцінки місцевого імунітету в патогенезі цього акушерського ускладнення.

Мета дослідження — вивчити особливості місцевого імунітету у вагітних із невиношуванням і здорових вагітних жінок.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень обрано 70 вагітних жінок віком від 18 до 40 років, які були під спостереженням у клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2015–2016 рр. Основну групу становили 50 вагітних жінок із невиношуванням, контрольну групу — 20 відносно здорових жінок із

фізіологічним перебігом вагітності. Дослідження проведено протягом першого триместру.

В 1-й основній групі 30 жінкам з обтяженим акушерським анамнезом на етапі прегравідарної підготовки визначено стан місцевого мікробіоценозу цервіко-вагінального біотопу та проведено, за показаннями, лікування відповідно до характеру виявлених порушень. У 2-й основній групі 20 жінкам з обтяженим акушерським анамнезом прегравідарну підготовку не проведено.

У всіх вагітних жінок визначено показники місцевого імунітету в цервікальному слизу, цитокіновий статус цервіко-вагінального змиву та стан місцевого мікробіоценозу вагінального вмісту.

У зразках цервікального слизу вагітних жінок визначено концентрацію імуноглобулінів класів G, A, M, sIgA, а також С3 компонента комплементу (за методом радіальної імунодифузії); концентрацію лізоциму (мікролізису в агаровому гелі). Рівень цитокінів IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α визначено методом твердофазного імуноферментного аналізу. Під час вивчення мікробіоценозу статевих шляхів визначено видовий і кількісний склад мікрофлори. Після підрахування колоній отримані дані перераховано в десятинні логарифми від кількості мікробних клітин.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Статистична обробка одержаних результатів проведена за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t критерієм Стьюдента, що оцінено за допомогою показника довірчої ймовірності (p), меншого за 0,05, за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTIKA 6.0.

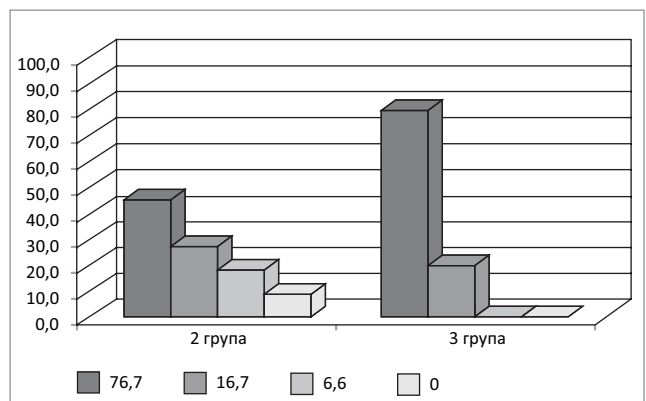


Рис. 1. Стан біоценозу піхви в обстежених жінок

Таблиця 1

Концентрація імуноглобулінів, лізоциму та СЗ у цервікальному слизу інфікованих вагітних (г/л, М м)

Група	n	Показник, %					
		СЗ	лізоцим	IgG	IgA	IgM	sIgA
1-ша	30	0,34±0,10	0,014±0,009*	0,55±0,12	0,64±0,12	0,27±0,08	0,51±0,09
2-га	20	0,43±0,09	0,007±0,006*	0,27±0,09*	0,44±0,11*	0,22±0,04	0,78±0,11*
3-тя	20	0,32±0,03	0,020±0,004	0,71±0,06	0,82±0,07	0,26±0,07	0,44±0,09

Примітка: * – $p < 0,05$ достовірність відмінності показників порівняно з групою контролю.

Таблиця 2

Концентрація цитокінів у цервіко-вагінальному змиві в обстежених вагітних

Група	Інтерлейкіни				
	IL-6	IL-8	TNF- α	IL-1 β	IL-10
1-ша	29,9±10,2	127,9±28,7•	30,5±9,5•	28,6±8,4	19,2±4,5•
2-га	130,3±45,5*	1176,2±119,7*	88,5±10,1*	48,6±11,4*	6,2±2,1*
3-тя	19,7±8,5	97,6±11,6	23,6±5,4	17,6±5,4	27,5±5,0

Примітка: * – $p < 0,001$ достовірність відмінності показників порівняно з 3-ю групою; • – $p < 0,01$ достовірність відмінності показників порівняно з 2-ю групою.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження мікробіологічного стану цервіко-вагінального біотопу в першому триместрі вагітності показало видове різноманіття виділених мікроорганізмів. Майже у всіх випадках виділялися асоціації 3–5 видів.

Проведено оцінку стану біоценозу піхви відповідно до класифікації [1]. Дані наведено на рисунку 1.

За результатами обстеження, стан мікроекології піхви в жінок із невиношуванням відрізняється від такого в жінок групи контролю за рахунок зменшення частоти нормального стану біотопу та, відповідно, збільшення частоти патологічного стану. Проведення прегравідарної підготовки (1-ша група) поліпшує характеристику біоценозу та наближає показники до таких у групі контролю.

Вивчення протективних та імунологічних властивостей цервікального слизу інфікованих вагітних жінок показало, що в жінок із невиношуванням вагітності спостерігалось зниження концентрації лізоциму, IgG та IgA і підвищення концентрації sIgA порівняно з такими в контрольній групі (табл. 1).

Таким чином, результати дослідження цервікального слизу вагітних жінок із невиношуванням вказали на зміни деяких показників місцевого імунітету. Найбільш значущі відмінності відмічались між показниками групи вагітних без прегравідарної підготовки порівняно з такими в групі контролю.

Найбільш суттєвими патологічними зрушеннями параметрів місцевого імунітету, які характеризують протективні та імунологічні властивості цервікального слизу вагітних

жінок із невиношуванням, на нашу думку, є зменшення вмісту sIgA та лізоциму. Саме ці фактори є основними, що забезпечують протиінфекційний захист слизових оболонок, зокрема шийки матки. Збільшення концентрації sIgA у цервікальному слизу в жінок із невиношуванням відображає напруження місцевого протиінфекційного імунітету. На нашу думку, інфекційний чинник може як ініціювати передчасне переривання вагітності, так і включитись у процес після початку формування зазначеного ускладнення гестаційного процесу за рахунок інших чинників.

Визначення рівня цитокінів у вагінальних виділеннях становить інтерес із точки зору оцінки характеру та інтенсивності місцевого імунної відповіді організму жінки залежно від якісного і кількісного складу біоценозу піхви. Визначено концентрації прозапальних (IL-6, IL-8, TNF- α) і протизапального (IL-10) цитокінів у цервіко-вагінальному змиві. У таблиці 2 наведено дані про кількісний вміст цитокінів у цервіко-вагінальному змиві в обстежених вагітних.

У більшості вагітних із невиношуванням, яким пренатальна підготовка не проводилась, у цервіко-вагінальному змиві спостерігалось достовірне підвищення рівня IL-8 та TNF- α , порівняно з такими в групі контролю, що свідчить про напруження прозапальної ланки імунітету і є ознакою розвитку імунопатологічного процесу та місцевого запалення. При цьому відмічалася пряма кореляційна залежність між концентрацією IL-8 ($r=0,61$; $p < 0,05$); TNF- α ($r=0,58$; $p < 0,05$) та IL-1 β ($r=0,46$; $p < 0,05$) у цервіко-вагінальному змиві і запальними зрушеннями місцевого біоценозу. Показ-

ники IL-6 в обстежених жінок практично не відрізнялися.

Унаслідок проведення, за показаннями, протизапального лікування на етапі прегравідарної підготовки відбулися певні зміни в цервіко-вагінальному змиві обстежених жінок. Зокрема, зменшення концентрації представників прозапальної групи цитокінів IL-8 та TNF- α , порівняно з такими в жінок, яким не проводилася санація напередодні вагітності, що свідчить про відсутність напруження місцевого імунітету. При цьому виявлялася зворотна залежність між концентрацією IL-8 ($r_s = -0,57$; $p < 0,05$) та TNF- α ($r = -0,47$; $p < 0,05$) у цервіко-вагінальному змиві і запальними зрушеннями місцевого біоценозу.

Визначення в цервіко-вагінальному змиві протизапального IL-10 показало суттєве зменшення його концентрації при порушенні мікроекології піхви в жінок із невиношуванням ($6,9 \pm 0,4$ пг/мл) відносно такого в жінок групи контролю ($19,5 \pm 2,5$ пг/мл). Кореляційний аналіз виявив зворотну залежність вмісту IL-10 у цервіко-вагінальному змиві від місцевих запальних процесів ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Низький рівень IL-10 у вагітних із дисбіозом може перешкоджати рівновазі між нормальною флорою і умовно-патогенними мікроорганізмами. У жінок після прегравідарної підготовки відмічався вищий рівень цього показника ($15,2 \pm 0,2$ пг/мл).

Лікування вагітних жінок із невиношуванням проводилося комплексно за індивідуально підібраними схемами відповідно до характеру та ступеня вираженості виявлених порушень, а також санацію піхви.

Наслідки вагітності в обстежених жінок у першому триместрі не відрізнялися за частотою репродуктивних втрат, у другому триместрі відбувся один самовільний викидень у жінки

2-ї групи і одні пізні передчасні пологи у жінки цієї ж групи. Перинатальних втрат не було.

Аналіз проведених досліджень дав змогу з'ясувати, що загроза самовільного переривання вагітності в першому триместрі асоційована з підвищеною продукцією інтерлейкінів, які належать до групи прозапальних. Окрім того, ці зміни відбуваються на тлі одночасного збільшення продукції протизапального цитокіну IL-10, що призводить, напевно, до порушення запуску фетопротективних механізмів, які активують імунну систему в напрямку переважного синтезу інтерлейкінів Th-2 типу.

Таким чином, відмічається зрушення дисбалансу продукції цитокінів у бік активізації прозапального пулу, що призводить до виникнення передумов передчасного переривання вагітності.

Висновки

Результати проведеного бактеріологічного обстеження вагітних із невиношуванням підтверджують ефективність проведення санації цервіко-вагінального біотопу на етапі прегравідарної підготовки, що нормалізує мікробіоценоз статевих шляхів та підвищує локальний імунітет у даного контингенту хворих.

Імунологічні характеристики місцевого імунітету у вагітних жінок із невиношуванням відображають напруження місцевого протиінфекційного імунітету при цій патології.

Показники концентрації імуноглобулінів у цервікальному слизу, дисбаланс про- та проти-запальних цитокінів у цервіко-вагінальних змивах жінок змінюються залежно від стану мікробіоценозу піхви та вважаються маркерами розвитку місцевого запального процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. — Санкт-Петербург: ООО «Нева-Люкс», 2001. — С. 364.
2. Передчасні пологи: сучасні підходи щодо їх попередження / І.І. Воробйова, В.Б. Ткаченко, А.А. Живецька-Денисова, С.М. Толкач // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2012. — Т. II, № 1 (3). — С. 46—49.
3. Состояние иммунной системы во втором триместре беременности у женщин с ее невынашиванием и на фоне ее коррекции / А.В. Усова, Т.М. Соколова, И.М. Поздняков, Н.Б. Кононова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 1. — С. 13—15.
4. Филоненко А.Л. Реферативный анализ проблемы изучения факторов риска невынашивания беременности / А.Л. Филоненко, Т.Г. Бохан // Вестник Томского государственного университета. — 2010. — Вып. № 334. — С. 270—275.
5. Хачатрян Н.А. Аллоимунные механизмы привычного выкидыша / Н.А. Хачатрян, А.В. Кречетова, Н.К. Тетрашвили // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 5. — С. 3—8.

6. Хаютин Л.В. Содержание цитокинов в вагинальном отделяемом у женщин в I триместре беременности и состояние биоценоза влагалища / Л.В. Хаютин, Е.Э. Плотко, Е.С. Ворошилина // Лабораторная диагностика. — 2011. — № 3 (81). — С. 50—53.
7. Хронические воспалительные заболевания половых органов у женщин фертильного возраста как причина осложнений в гинекологии и акушерстве / В.В. Подольский, Л.Е. Туманова, В.Л. Дронова [и др.] // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. — 2011. — Т. 1, № 1. — С. 127—132.
8. Longitudinal Modulation of Immune System Cytokine Profile During Pregnancy / J.M. Denney, E.L. Nelson, P.D. Wadhwa [et al.] // Cytokine. — 2011. — № 53 (2). — P. 170—177.

Сведения об авторах:

Воробьева Ирина Ивановна — д.мед.н., руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Живецкая-Денисова Алла Антоновна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Рудакова Надежда Валериевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Ткаченко Виктория Борисовна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Толкач С.М. — отделение научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Наквасюк Т.С. — отделение научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 28.08.2017 г.

НОВОСТИ

Украинские лаборатории будут работать по международным стандартам

Сегодня МОЗ Украины подписал Меморандум с Американской союзом клинических патологов. Международные партнеры оказывать поддержку украинским специалистам по лабораторной диагностике — помогут улучшить знания и навыки по управлению качеством в лабораториях.

Около 70% всех клинических решений в медицине основаны на результатах лабораторных исследований, а для инфекционных заболеваний этот процент приближается к 100. Поэтому очень важно, чтобы лаборатории по всей стране работали качественно и системно.

«Хочу напомнить, что одной из задач нашей реформы здравоохранения является предотвращение или выявление заболеваний на ранних стадиях, поэтому своевременная и точная лабораторная диагностика является критической поскольку снижает общие затраты на лечение», — сказала и.о. министра здравоохранения доктор Ульяна Супрун.

Мировой опыт доказывает, что оптимизация лабораторных подразделений и внедрения системы управления качеством позволит на 20% улучшить качество работы.

Внедрение системы качества, основанной на международных стандартах, и аккредитация лабораторий позволит уменьшить оперативные расходы лаборатории и количество ложных результатов, улучшить управление лабораториями и качество предоставления медицинских услуг пациенту.

Сейчас по результатам многочисленных международных оценок в 2015–2017 годах система националь-

ных лабораторий соответствует требованиям международных стандартов лишь на 50–60%.

Сегодня в Украине более 5000 медицинских лабораторий — государственных и частных. Из них только 3 лаборатории — 1 частная и 2 государственных — аккредитованные по стандарту ИСО 15189. Начали процесс аккредитации еще 7 лабораторий.

Значительными ограничениями на пути к аккредитации является недостаточный уровень информированности и практических знаний в лабораторных работников и руководителей лабораторий.

Именно обеспечения качества лабораторных услуг является одним из стратегических направлений развития медицинской отрасли. Только так мы успешно внедрить медицинскую реформу и развить действенную систему общественного здоровья.

Лаборатории услуги должны быть эффективными и ориентированными на потребности пациента. Для этого мы должны использовать международный опыт по построению систем управления качеством в лабораториях в условиях ограниченных ресурсов.

Американское общество клинических патологов помогать украинским специалистам по лабораторной диагностике повышать знания и улучшать навыки по управлению качеством в лабораториях. Уверены, что проект «Поддержка укрепления лабораторий в странах с ограниченными ресурсами в рамках Чрезвычайной инициативы Президента США по оказанию помощи в борьбе с ВИЧ / СПИД (PEPFAR)» поможет улучшить лабораторную систему Украины.

<http://www.moz.gov.ua>

Источник: <http://med-expert.com.ua/>

А.Ю. Ліманська, Ю.В. Давидова

Сучасні погляди на корекцію мікроциркуляторного кровообігу при аутоімунних захворюваннях

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):54-59; doi 10.15574/PP.2017.72.54

Мета — дослідити стан згортальної системи крові та агрегації тромбоцитів до та після використання препарату Латрен; оцінити зменшення скарг (нормалізація кольору, підвищення чутливості та відсутність болю в пальцях верхніх кінцівок) під впливом лікування.

Пацієнти та методи. Обстежено 27 жінок із системним червоним вовчаком, які звернулись у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» з метою прекоцепційного консультування, отримання контролю над активністю аутоімунного процесу. Усі жінки отримували препарат Латрен за схемою 100 мг (200 мл) внутрішньовенно крапельно один раз на добу, протягом 12 днів. На лазерному агрегометрі BIOLA з використанням індукторів проведено дослідження стану згортальної системи крові та агрегації тромбоцитів до та після лікування препаратом Латрен (виробництва «Юрія-Фарм»).

Результати. Препарат Латрен, впливаючи на тромбоцитарний гомеостаз і знижуючи агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, істотно підвищує пластичність клітин крові, що вкрай важливо для поліпшення мікроциркуляції, оскільки дає змогу інтенсифікувати нутритивний кровообіг завдяки тому, що еритроцити і лейкоцити набувають здатності проходити через вільні капіляри. Латрен пригнічує синтез фібриногену, тромбіну й антиплазміну, підвищує концентрацію активатора плазміногену в сироватці, що приводить до поліпшення в'язкості крові та нормалізації згортальної функції. Вищезазначене позитивно впливає на швидкість кровообігу в мікроциркуляторному руслі, яка прямо залежить від концентрації фібриногену в крові. Збалансований ізосмолярний розчин електролітів у складі препарату Латрен (виробництва «Юрія-Фарм») потенціює дію пентоксифіліну при ангіонейропатіях, притаманних синдрому Рейно, що, своєю чергою, підвищує ефективність лікування.

Висновки. Таким чином, препарат Латрен має необхідні гемореологічні властивості для корекції порушень кровообігу в мікроциркуляторному руслі, завдяки яким суттєво поліпшується стан жінок із синдромом Рейно на тлі аутоімунного захворювання.

Ключові слова: аутоімунні захворювання, корекція мікроциркуляторного кровообігу, препарат Латрен.

Modern views on correction of microvascular blood flow in autoimmune diseases

A.Yu. Lyman'ska, Yu.V. Davydova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to investigate the blood coagulation system and platelet aggregation before and after the use of Latren®; to evaluate the reduction of complaints (normalization of colour, sensitivity enhancement and lack of pain in fingers of the upper limbs) in response to treatment.

Material and methods. In total 27 women with systemic lupus erythematosus were examined who visited the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine» for the purpose of preconceptional counseling and control of the autoimmune process activity. All women were administered the drug Latren® according to the schedule of 100 mg (200 ml) intravenous infusion once daily during 12 days. The blood coagulation system and the platelet aggregation was studied before and after the treatment of the drug Latren® (manufactured by «Yuria-Pharm») using the BIOLA laser aggregometer with inducers.

Results. The drug Latren®, having an effect upon the platelet homeostasis and reducing the aggregation of platelets and erythrocytes, boosts the plasticity of blood cells, which is be critical to improving microcirculation, insofar as it offers the possibility to intensify nutritional circulation due to the fact that erythrocytes and leukocytes gain the capacity to pass through free haemocapillaries. Latren® suppresses the synthesis of fibrinogen, thrombin and antiplasmin, increases the serum concentration of plasminogen activator, which resulting in improvement of blood viscosity and normalization of the coagulation function. The above mentioned affects the blood circulation speed in the microcirculation, which directly depends upon the serum concentration of fibrinogen. The balanced isoosmolar electrolyte solution, complexed with Latren® (manufactured by «Yuria-Pharm»), potentiates the action of pentoxifylline in angioneuropathies, which are characteristic of Raynaud's syndrome, which, in turn, increases the treatment efficacy.

Conclusions. Thus, the drug Latren® has the necessary haemorheological properties to correct impaired circulation in the microvasculature, which significantly improves the general status of women with Raynaud's syndrome on the background of an autoimmune disease.

Key words: autoimmune diseases, correction of microvascular blood flow, Latren®.

Современный взгляд на коррекцию микроциркуляторного кровообращения при аутоиммунных заболеваниях

А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель — исследовать состояние свертывающей системы крови и агрегации тромбоцитов до и после применения препарата Латрен; оценить уменьшение жалоб (нормализация цвета, повышение чувствительности и отсутствие боли в пальцах верхних конечностей) под влиянием лечения.

Пациенты и методы. Обследованы 27 женщин с системной красной волчанкой, которые обратились в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» с целью прекоцепционного консультирования, получения контроля над активностью аутоиммунного процесса. Все женщины получали препарат Латрен по схеме 100 мг (200 мл) внутривенно капельно один раз в сутки, в течение 12 дней. На лазерном агрегометре BIOLA с использованием индукторов проведено исследование состояния свертывающей системы крови и агрегации тромбоцитов до и после лечения препаратом Латрен (производства «Юрия-Фарм»).

Результаты. Препарат Латрен, влияя на тромбоцитарный гомеостаз и снижая агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, существенно повышает пластичность клеток крови, что важно для улучшения микроциркуляции, поскольку позволяет интенсифицировать нутритивное кровообращение благодаря тому, что эритроциты и лейкоциты приобретают способность проходить через свободные капилляры. Латрен угнетает синтез фибриногена, тромбина и антиплазмина, повышает концентрацию активатора плазминогена в сыворотке, что приводит к улучшению вязкости крови и нормализации свертывающей функции. Вышесказанное позитивно влияет на скорость кровообращения в микроциркуляторном русле, которая прямо зависит от концентрации фибриногена в крови. Сбалансированный изоосмолярный раствор электролитов в составе препарата Латрен (производства «Юрия-Фарм») потенцирует действие пентоксифилина при ангионейропатиях, свойственных синдрому Рейно, что, в свою очередь, повышает эффективность лечения.

Выводы. Таким образом, препарат Латрен имеет необходимые гемореологические свойства для коррекции нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле, благодаря которым существенно улучшается состояние женщин с синдромом Рейно на фоне аутоиммунного заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, коррекция микроциркуляторного кровообращения, препарат Латрен.

Визначальна роль у забезпеченні адекватного кровопостачання належить системі мікроциркуляції. Саме на рівні судин мікроциркуляторного русла відбувається транскапілярний обмін кисню, вуглекислого газу, субстратів і продуктів метаболізму, іонів, біологічно активних речовин.

Ефективність цього процесу залежить від структури і кількості мікросудин, реологічних властивостей крові, функції тромбоцитів. Розлади мікроциркуляторної гемодинаміки і пов'язані з ними порушення регіонарного кровообігу несприятливо впливають на функції всіх органів і систем, що обтяжує перебіг і значною мірою визначає результат основного захворювання. Мікрореологічні властивості крові порушуються при серцево-судинних та аутоімунних захворюваннях, злоякісних пухлинах, гнійно запальних захворюваннях та інших видах патології. Успішне лікування цих захворювань пов'язане в тому числі з усуненням порушень мікроциркуляції [1].

За наявності аутоімунної патології мікросудинні розлади призводять до порушення локального кровообігу в органах і тканинах, погіршення газообміну, розвитку хронічної тканинної гіпоксії, активації апоптозу і розвитку органної недостатності. Значною мірою це може бути обумовлене ендотеліальною дисфункцією, розладами регуляції тромбоутворення, зміною властивостей реології крові. Вплив цих чинників на порушення циркуляції крові в мікросудинах і капілярах значний, оскільки доведено, що функціонально правильний кровообіг у мікроциркуляторному руслі визначається функціональним станом ендотелію, формених елементів крові, реологічними властивостями крові. З іншого боку, на стан вищевказаних показників впливає активація вільнорадикального окислення, запальні про-

цеси, а також велике значення на сьогодні приділяється ролі аутоімунних реакцій [1].

Однією з найбільш тяжких аутоімунних патологій, яка досить часто зустрічається серед вагітних, є системний червоний вовчак. Тяжким проявом порушень мікроциркуляторного русла при цьому захворюванні є синдром Рейно.

Синдром Рейно (СР) — стан, який характеризується епізодами скороминущої ішемії пальців унаслідок вазоспазму пальцевих артерій, прекапілярних артеріол і шкірних артеріовенозних шунтів під впливом холодної температури та емоційного стресу. Клінічне значення СР обумовлене високим рівнем поширеності в популяції і частою асоціацією з іншими, нерідко загрозливими життю захворюваннями і станами.

При СР спостерігається перебільшення нормальної відповіді на холодний вплив або на емоційний стрес: кінцівки біліють (ішемія), синіють (дезоксигенація), червоніють (реперфузія). Однак на сьогодні для визначення СР недостатньо лише повного трифазного зміна кольору шкіри, а реактивна гіперемія може відображати суттєвий вазоспазм. Крім того, доведена роль інших подразників, окрім холоду та емоційного стресу, таких як нікотин, гормони і травми.

Слід зазначити, що СР пов'язаний з мігренозним головним болем і спазмом мозкових артерій, доведено зниження дифузійної здатності легень, вторинний вазоспазм коронарних артерій, розлади стравоходу, майже в 75% пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини (табл. 1) [2].

Розглядаючи перинатальні аспекти СР, слід зазначити, що вторинний синдром Рейно є проявом захворювань сполучної тканини, частіше аутоімунного генезу, частота акушерських ускладнень (невиношування, передчасні пологи) сягає 24%. При первинному СР сучасні реко-

мендації містять перелік необхідних тестів: антинуклеарні антитіла, термографію, визначення швидкості седиментації крові, оскільки прояви СР передують діагнозу «системний склероз» або «системний червоний вовчак» на 7–10 років [3].

Синдром Рейно вперше описаний Maurice Raynaud у 1862 р. як «локальна асфіксія кінцівок» [9], а Thomas Lewis надалі поділив його на первинну хворобу Рейно і вторинний феномен Рейно [5].

З точки зору патофізіології, СР слід розглядати як мультифакторіальний стан. Вважається, що причиною надмірно вираженого вазоспазму у відповідь на провокувальні стимули є дефект центральних і локальних механізмів регуляції судинного тону. Крім цього, значну роль відіграють фенотипічні зміни судинних ендотеліальних клітин, а також зміни реологічного стану в судинах мікроциркуляції. При вторинному СР істотним чинником є структурні зміни судин [10]. Ключову роль у генезі цього синдрому відіграє дисбаланс між вазодилататорами і вазоконстрикторами внаслідок порушень нейрогенного контролю судинного тону і медіаторів, які потрапляють у гемодинамічне русло [4]. Серед судинних медіаторів велике значення надається порушенням продукції оксиду азоту, ендотеліну-1, серотоніну, тромбоксану і ангіотензину, рівень яких у хворих на СР підвищується під впливом холоду. Крім того, регуляція судинного тону залежить не лише від гуморальних медіаторів вазодилатації, але й від нейропептидів, що виділяються з відповідних нервових закінчень. Порушення балансу ряду нейрональних медіаторів, які включають пов'язаний з геном пептид кальцитоніну, нейропептид і агенти, що взаємодіють з β -адренорецепторами, також призводять до недостатньої вазодилатації та підвищеної вазоконстрикції. Також має значення активація тромбоцитів до окислювального стресу [10].

Утворення і руйнування згортків крові навіть у судинах малого калібру та капілярах є динамічним процесом, що включає взаємодію стінки пошкодженої судини, тромбоцитів, системи згортання крові, фібринолізу, кінінової системи, великої кількості прозапальних медіаторів.

Для поліпшення локального кровообігу в органах і тканинах, нормалізації газообміну, а також для запобігання розвитку хронічної тканинної гіпоксії, пригнічення активації апоптозу й зменшення вірогідності розвитку органної недостатності необхідно особливо

впливати на нормалізацію кровообігу при аутоімунних патологічних станах, пов'язаних із підвищеною згортальною здатністю крові та виникненням запалення. Метою такого медикаментозного лікування на рівні мікроциркуляторного русла є зниження агрегації та адгезії тромбоцитів, підвищення рівня активатора плазміногену і плазміну, підвищення рівня антитромбіну, зниження фібриногену [7, 11].

Усе вищезазначене може бути досягнуте за умови використання препарату Латрен (виробництва «Юрія-Фарм»). Головною активною речовиною даного препарату є пентоксифілін, основні механізми дії якого проявляються у: зниженні в'язкості крові і плазми, поліпшенні властивостей реології крові; поліпшенні пластичності еритроцитів і лейкоцитів за рахунок підвищення в них аденозинтрифосфату (АТФ); інгібуванні фосфодіестерази-4-го типу і накопиченні циклічного аденозинмонофосфата (цАМФ) у мононуклеарах і поліморфонуклеарах [6, 7]; пригніченні активації та зниженні адгезії лейкоцитів, що призводить до підвищення їх деформованості і хемотаксису, зниженні продукції фактора некрозу пухлини альфа (ФНО- α) та блокуванні його токсичної дії на клітини ендотелію [6]; дилатації судин легенів і поліпшенні оксигенації крові; підвищенні тону м'язів дихальної мускулатури (міжреберних м'язів і діафрагми). Саме збалансований ізоосмолярний розчин електролітів у лактатному рінгері в комбінації з пентоксифіліном у складі препарату Латрен (виробництва «Юрія-Фарм») потенціює дію пентоксифіліну та підвищує ефективність лікування, легше переноситься при застосуванні. Також пентоксифілін впливає на тромбоцитарний гемостаз, знижує активність еритроцитів та покращує пластичність клітин крові, що суттєво поліпшує мікроциркуляційний кровообіг [2, 8, 11].

Мета дослідження — визначити стан згортальної системи крові та агрегації тромбоцитів до та після використання препарату Латрен; оцінити зменшення скарг (нормалізація кольору, підвищення чутливості та відсутність болю в пальцях верхніх кінцівок) під впливом лікування.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 27 жінок із системним червоним вовчаком, які звернулись у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» з метою прекоцепційного консуль-

Таблиця 1

Захворювання, пов'язані із синдромом Рейно

Захворювання	Частота синдрому Рейно (%)
Імунологічні	
Системна склеродермія	90
Системний червоний вовчак	10–44
Синдром Шегрена	33
Дерматомиозит	20
Ревматоїдний артрит	10–15
Пов'язані з професійною діяльністю	
Вібраційний вплив	
Вплив вінілхлориду	
Пакування їжі в заморожені пакети	
Інші	
Злоякісні утворення	
Гіпотиреоз	
Уремія	
Гепатит В	

тування, отримання контролю над активністю аутоімунного процесу. 16 жінок мали типові скарги, характерні для СР легкого ступеня: зміна забарвлення шкіри, оніміння, парестезії II–IV пальців верхніх кінцівок. 11 жінок мали, крім вищезазначених типових скарг, порушення мікроциркуляції: зміна чутливості і кольору кінчика носа та вушних раковин. Усі жінки отримували препарат Латрен за схемою 100 мг (200 мл) внутрішньовенно крапельно один раз на добу, протягом 12 днів.

За сучасними даними, СР встановлюється передусім на підставі скарг і клінічних симптомів захворювання. Діагноз СР вважається можливим при позитивній відповіді на такі три

запитання: 1) Чи відзначається незвичайна чутливість пальців до холоду? 2) Чи змінюється колір пальців під впливом холоду? 3) Чи стають вони білими і/або синюватими? При цьому слід враховувати, що чутливість пальців кистей до холоду відзначається і серед абсолютно здорових людей. Британська група з дослідження аутоімунних захворювань, зокрема склеродермії, запропонувала такі визначення СР: 1) достовірний СР – повторні епізоди двофазної зміни забарвлення шкіри на холоді; вірогідний СР – однофазна зміна забарвлення шкіри, що супроводжується онімінням або парестезією під впливом холоду; відсутній СР – забарвлення шкіри під впливом холоду не змінюється. Всім досліджуваним жінкам діагноз СР встановлено за 4–6 років до звернення з приводу прекоцепційного консультування за даними капіляроскопії нігтьового ложа (зміни розмірів і форми капілярів, редукція капілярної сітки) та лазерної доплерівської флоурометрії із використанням провокаційних тестів (виявлення підвищеного вазоспазму та зниження вазодилатаційного потенціалу).

На лазерному агрегометрі BIOLA з використанням індукторів проведено дослідження стану згортальної системи крові та агрегації тромбоцитів до та після лікування препаратом Латрен (виробництва «Юрія-Фарм»).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазна-

Таблиця 2

Динаміка показників спонтанної та індукованої агрегаційної активності тромбоцитів у жінок до та після лікування препаратом Латрен

Індуктор	До лікування				Після лікування	
	ступінь	N	швидкість	N	ступінь	швидкість
Спонтанна агрегація						
Крива світлопропускання	6,47±0,2	0,83±0,5	3,56±0,03	1,99±0,06	1,56±0,3*	1,87±0,04*
Середній розмір агрегатів	1,61±0,12	0,94±0,24	0,62±0,01	0,63±0,01	0,92±0,12	0,61±0,01
Індукована агрегація з АДФ						
Крива світлопропускання	49,5±1,1	45,7±1,2	56,8±0,9	54,8±0,5	44,7±1,1*	54,1±0,2*
Середній розмір агрегатів	9,83±0,3	9,17±0,4	19,6±0,2	4,22±0,8	9,18±0,3*	4,12±0,3*
Індукована агрегація з АК						
Крива світлопропускання	42,3±1,1	38,9±1,2	46,01±0,2	44,3±0,9	39,1±0,9*	44,2±0,5*
Середній розмір агрегатів	8,04±0,5	6,9±0,8	19,98±0,3	17,8±0,5	7,1±0,3*	17,9±0,1*
Індукована агрегація з колагеном						
Крива світлопропускання	21,9±0,3	20,8±5	25,5±1,1	22±1,3	20,2±0,2*	22,1±1,2*
Середній розмір агрегатів	7,97±0,4	6,5±0,5	9,92±0,23	8,47±0,74	6,4±0,1*	7,5±0,9*
Індукована агрегація з адреналіном						
Крива світлопропускання	20,4±1,1	37,9±2,42	31,5±0,4	43,34±0,5	22,3±1,2	32,12±0,5
Середній розмір агрегатів	2,36±1,12	5,22±1,13	1,01±0,9	4,71±1,03	3,1±1,11	2,13±0,9

Примітка: * – достовірність різниці між групами до та після лікування.

Таблиця 3

Показники гемостазиограми в досліджуваних жінок до та після лікування препаратом Латрен

Показник	До лікування	Після лікування	Норма
Тромбіновий час, с	17,7±0,2	12,1±0,2*	9–12
Активований частковий тромбіновий час, с	29,3±0,1	31,1±0,2	30–42
Протромбіновий час, с	22,2±0,07	23,1±0,08	24,4
Розчинний фібрин мономерний комплекс (РФМК), x10 ² г/л	6,0±0,3	3,9±0,2*	3–4
XII-а залежний фібриноліз, хв	28±2,1	14,1±1,2*	7–12
Фібриноген	7,2±0,6	4,2±0,3*	2–4
Протеїн С, НО	0,97±0,04	0,99±0,05	0,7–1,3
Антитромбін III, %	107±3,2	110±2,2	80–120
Лебетоксовий тест, с	39,9±1,3	40,0±0,9	35–40
Анцистроновий тест, с	26,8	22,1±0,8	16–22
Ехітоксовий тест, с	67,5±3,9	66,3±2,5	66–74
МНО	0,9±0,02	1,0±0,04	0,8–1,0
Анти 10-активність	більше 1,0	більше 1,0	1,0–2,0

Примітка: * — достовірність різниці між групами до та після лікування.

чених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорювати

Значну роль у порушенні стану тромбоцитарної ланки гемостазу та активації внутрішньосудинного тромбоутворення відіграють тромбоцити, агрегаційна активність і чутливість до прокоагулянтів яких суттєво впливає на стан кровообігу, в тому числі на рівні мікроциркуляторного русла. Погіршення капілярного кровообігу виникає за рахунок унеможливлення зворотного розвитку тромбоцитарних конгломератів у мікросудинах, що, своєю чергою, призводить до зменшення кількості функціонуючих капілярів, збільшення та подальшої активації внутрішньосудинної коагуляції.

У проведеному нами дослідженні виявлено, що під впливом лікування препаратом Латрен (виробництва «Юрія-Фарм») за рахунок пентоксифіліну достовірно знижується рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів (табл. 2).

За даними таблиці 2 видно, що в жінок із СР на тлі системного червоного вовчака збільшується спонтанна та індукована агрегація тромбоцитів, за винятком індукованої агрегації з адреналіном. Під впливом лікування препаратом Латрен показники агрегації тромбоцитів нормалізуються або суттєво наближаються до норми.

Комплексний вплив пентоксифіліну на агрегаційну активність тромбоцитів є важливим показником поліпшення кровообігу в мікроциркуляційному руслі.

З метою визначення показників згортальної системи крові досліджено всі ланки патогенезу тромбоутворення до та після лікування (табл. 3).

Дані таблиці 3 доводять, що до лікування збільшується вміст РФМК на фоні вираженої гіперфібриногенемії, що свідчить про високу активність процесів згортання крові на фоні значного гальмування фібринолізу. Після курсу лікування препаратом Латрен підвищується рівень активатора плазміногену і плазміну, зростає рівень антитромбіну, знижується фібриноген майже до нормальних показників. Під впливом пентоксифіліну нормалізуються процеси згортання крові.

Слід зазначити, що після лікування препаратом Латрен поліпшуються об'єктивні показники стану жінки, зокрема, нормалізується колір шкіри пальців, кінчика носа та вušних

Таблиця 4

Наявність ознак синдрому Рейно в досліджуваних жінок до та після лікування, абс./%

Ознака	До лікування	Після лікування
Зміна забарвлення шкіри під впливом холоду	27 / 100	5 / 18*
Зміна забарвлення шкіри незалежно від навколишньої температури	15 / 55	—
Зміна чутливості (оніміння, парестезії) під впливом холоду	27 / 100	3 / 11,1*
Зміна чутливості (оніміння, парестезії) незалежно від навколишньої температури	15 / 55	—

Примітка: * — достовірність різниці між групами до та після лікування.

раковин, а також повністю зникають біль і парестезії, які виникають незалежно від температури навколишнього середовища (табл. 4).

За результатами проведеного дослідження встановлено, що під впливом лікування Латреном лише у 5 (18%) жінок зберігалася зміна забарвлення кольору шкіри під впливом холоду, а на парестезії та оніміння скаржилися лише 3 (11,1%) жінки.

Висновки

Впливаючи на тромбоцитарний гомеостаз і знижуючи агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, препарат Латрен істотно підвищує пластичність клітин крові, що вкрай важливо для поліпшення мікроциркуляції, оскільки дає змогу інтенсифікувати нутритивний кровообіг завдяки тому, що еритроцити і лейкоцити набувають здатності проходити через вільні капіляри.

Латрен пригнічує синтез фібриногену, тромбіну й антиплазміну, підвищує концентрацію

активатора плазміногену в сироватці, що приводить до поліпшення в'язкості крові та нормалізації згортальної функції. Вищезазначене позитивно впливає на швидкість кровообігу в мікроциркуляторному руслі, яка прямо залежить від концентрації фібриногену в крові.

За результатами дослідження можна стверджувати, що препарат Латрен має необхідні гемореологічні властивості для корекції порушень кровообігу в мікроциркуляторному руслі, завдяки яким суттєво поліпшується стан жінок із синдромом Рейно на тлі аутоімунного захворювання.

Збалансований ізоосмолярний розчин електrolітів у складі препарату Латрен (виробництва «Юрія-Фарм») потенціює дію пентоксифіліну при ангіонейропатіях, притаманних синдрому Рейно, що, своєю чергою, підвищує ефективність лікування.

Матеріал підготовлений за підтримки компанії «Юрія-Фарм».

ЛІТЕРАТУРА

1. Коркушко О.В. Вплив пентоксифіліну на показники гемоваскулярного гомеостазу, центральної гемодинаміки, рівень маркерів запалення і вираженість апоптозу у пацієнтів похилого віку з ІХС / О.В. Коркушко, В.Ю. Жаринова, Л.А. Бодрецька // Кровообіг та гемостаз. — 2013. — № 3—4. — С. 22—27.
2. Functional vascular disorders: Treatment with pentoxifylline / M. Neirotti, F. Longo, M. Molaschi [et al.] // Angiology. — 1987. — Vol. 38 (8). — P. 575—580.
3. Herrick A. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon / A. Herrick // Ther Adv Musculoskelet Dis. — 2017. — Dec.; Vol. 9 (12). — P. 317—329. — Published online 2017 Nov. 20. — doi: 10.1177/1759720X17740074.
4. Herrick A.L. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon / A.L. Herrick // Rheumatology (Oxford). — 2005. — Vol. 44 (5). — P. 587—596.
5. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease / T. Lewis // Heart. — 1929. — Vol. 15 (7). — P.101.
6. Pathophysiology of disk-related low back pain and sciatica. II. Evidence supporting treatment with TNF-alpha antagonists / D. Mulleman, S. Mammou, I.oul Gri' [et al.] // Joint Bone Spine. — 2006. — May; Vol. 73 (3). — P. 270—277. Epub 2005. Jun 22.
7. Pentoxifylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial / V. Meininger, B. Asselain, P. Guillet [et al.]; Pentoxifylline European Group // Neurology. — 2006. — Jan. 10; Vol. 66 (1). — P. 88—92.
8. Pentoxifylline attenuates nociceptive sensitization and cytokine expression in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome / T. Wei, I. Sabsovich, T.Z. Guo [et al.] // Eur. J. Pain. — 2009. — Mar.; Vol. 13 (3). — P. 253—262. Epub. 2008. Jun 12.
9. Raynaud M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities / M. Raynaud. — London: New Sydenham Society, 1862.
10. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management / R. Bakst, J.F. Merola, AG.Jr. Franks, M. Sanchez // J. Am. Acad. Dermatol. — 2008. — Vol. 59 (4). — P. 633—653.
11. Wigley F.M. Raynaud's phenomenon / F.M. Wigley, N.A. Flavahan // N. Eng. J. Med. — 2016. — Vol. 375. — P. 556—565.

Сведения об авторах:

Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., вед. н. с. отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 03.08.2017 г.

О.О. Алексенко¹, Г.М. Одинцова², М.В. Медведев³

Результаты лікування неплідності, асоційованої з патологічною перистальтикою матки на тлі лейоміоми матки

¹КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова», м. Дніпро, Україна²«Дніпровський центр первинної медико-санітарної допомоги № 9», Україна³ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):60-66; doi 10.15574/PP.2017.72.60

Мета — вивчити вплив міомектомії на перистальтику матки та частоту настання вагітності в пацієнок із патологічною перистальтикою матки.**Пацієнти та методи.** У клінічному дослідженні, проведеному на базі КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» у 2013–2016 рр., взяли участь три групи пацієнок: 1-ша група — 61 жінка з лейоміомою матки, інтрамуральним або інтрамурально-субсерозним розташуванням вузлів, заздалегідь верифікованим за допомогою УЗД, із неплідністю не менше ніж 24 місяці (середня тривалість неплідності становила 29±2,2 місяця); 2-га (контрольна) група — 36 практично здорових жінок без лейоміоми матки, які планували вагітність; 3-тя група — 63 пацієнтки з лейоміомою матки, інтрамуральним або інтрамурально-субсерозним розташуванням вузлів, які планували вагітність.**Результати.** Показано, що міомектомія — метод, який нормалізує порушену перистальтику матки в понад 50% випадків, а також підвищує ймовірність настання вагітності (у 16 (61,5%) із 26 пацієнок) після хірургічного лікування в жінок із лейоміомою та порушеною перистальтикою матки. Враховуючи дані, отримані під час спостереження за жінками з лейоміомою матки, які планували вагітність, і відсоток невдалих спроб досягнути мети (50,8%), можна зробити висновок про необхідність консервативної міомектомії таким пацієнткам, і навпаки, не слід пропонувати зайвих, невиправданих і ризикованих методів лікування жінкам, в яких на тлі лейоміоми матки перистальтика не порушена. Отже, це може свідчити про негативний вплив порушеної перистальтики матки на тлі лейоміоми на репродуктивну функцію.**Висновки.** Ці дані дають змогу припустити, що лейоміома матки викликає порушення перистальтики в деяких пацієнтів, що, своєю чергою, призводить до непліддя, а міомектомія може підвищити настання вагітності в цих пацієнтів. І, хоча значущість інтрамуральної міоми на непліддя, як і раніше, залишає місце для дискусій, методика УЗД перистальтики матки дає нові можливості відбору пацієнок, яким показане оперативне лікування.**Ключові слова:** лейоміома матки, перистальтика матки, неплідність.

Treatment outcomes of infertility associated with pathological peristalsis of the uterus on the background of uterine fibroids

O.O. Aleksenko¹, H.M. Odintsova², M.V. Medvediev³¹Communal Healthcare Institution "Mechnikov Regional Clinical Hospital", Dnipro, Ukraine²Dnipro Primary Health Care Centre No. 9, Dnipro, Ukraine³SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the MHU", Dnipro, Ukraine**Objective:** to study the effect of myomectomy on uterine contractility and the rate of pregnancy in patients with its abnormalities.**Material and methods.** A clinical trial was conducted on the basis of Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital during 2013-2016. The patients were divided into three groups: the 1st group comprised 61 women with uterine fibroids, namely intramural or intramural-subserosal locations of the tumor, pre-verified by ultrasound, with infertility of at least 24 months (mean duration infertility was 29±2.2 months); the 2nd (control) group consisted of 36 apparently healthy women without uterine leiomyoma who planned pregnancy; the 3rd group — 63 patients with uterine leiomyoma, intramural or intramural-subserosal location of nodes planned pregnancy. In all of them we evaluated the uterine contractility, which was pathological in 80.3%.**Results.** The uterine contractility normalized after myomectomy in 20 of 26 women (76.9%). In addition, during the year of observation, 16 (61.5%) women from 20 got pregnant spontaneously. In the 3rd group of women (n=63), there was no infertility since these patients only planned pregnancy, in 27 cases (42.9%) abnormal contractility was detected. During the year of observation, only 5 (18.5%) women managed to get pregnant and only 4 (14.8%) had normal labor and delivery. While in the subgroup of women with leiomyoma n=36 (57.1%) with undisturbed uterine peristalsis pregnancy occurred in 27 (75%) patients.

It should be noted that despite the theoretically obvious effect of pathological peristalsis on the probability of spontaneous abortion, our study failed to demonstrate any association of pathological peristalsis with an increase in the incidence of miscarriage. More large-scale studies may be needed to attract more units of observation.

Thus, in this study, it has been shown that myomectomy is a method that normalizes impaired uterine peristalsis in more than 50% of cases, and also increases the probability of pregnancy (in 16 (61.5%) of 26 patients) after surgery in women with leiomyoma and impaired peristalsis of the uterus. Taking into account the data obtained from the observation of women with leiomyoma who planned pregnancy and the percentage of unsuccessful attempts to reach the goal, namely (50.8%), it can be concluded that conservative myomectomy is necessary approach in these patients. And vice versa, women who have normal uterine peristalsis and uterine leiomyoma, myomectomy is not necessary, because of its risks.

Conclusions. These data suggest that the presence of uterine leiomyoma causes abnormal peristalsis in some patients, which in turn leads to infertility, and myomectomy can increase the incidence of pregnancy in these patients. Although the importance of intramural fibroids in infertility still leaves room for discussion, the technique of ultrasound examination of the uterine peristalsis provides new possibilities for the selection of patients, who prone to increased success of surgical treatment.**Key words:** uterine leiomyoma, uterine contractility, infertility.

Результаты лечения бесплодия, ассоциированного с патологической перистальтикой матки на фоне лейомиомы матки

O.O. Aleksenko¹, G.M. Odintsova², M.V. Medvedev³¹КУ «Днепрпетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова», г. Днепр, Украина²КУ «Днепровский центр первичной медико-санитарной помощи № 9», Украина³ГУ «Днепрпетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина**Цель** — изучить влияние миомектомии на перистальтику матки и частоту наступления беременности у пациенток с патологической перистальтикой матки.**Пациенты и методы.** В клиническом исследовании, проведенном на базе КУ «Днепрпетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова» в 2013–2016 гг., приняли участие три группы пациенток: 1-я группа — 61 женщина с лейомиомой матки, интрамуральным или интрамурально-субсерозным расположением узлов, заранее верифицированным с помощью УЗИ, с бесплодием не менее чем 24 месяца (средняя продолжительность бесплодия составила 29±2,2 месяца); 2-я (контрольная) группа - 36 практически здоровых женщин без лейомиомы матки, которые планирова-

ли вагітність; 3-я група — 63 пацієнтки з лейоміомою матки, інтрамуральним або інтрамурально-субсерозним розташуванням вузлів, плануючі вагітність.

Результати. Показано, що міомектомія — метод, нормалізуючий порушену перистальтику матки в більшості випадків, а також підвищує ймовірність настання вагітності (у 16 (61,5%) з 26 пацієнток) після хірургічного лікування у жінок з лейоміомою та порушеною перистальтикою матки. Ураховуючи дані, отримані при спостереженні за жінками з лейоміомою матки, плануючими вагітність, і частота невдачніх спроб досягти мети (50,8%), можна зробити висновок про необхідність консервативної міомектомії таким пацієнткам, і навпаки, не слід пропонувати лише, неоправданані та ризиковані методи лікування жінкам, у яких на фоні лейоміоми матки перистальтика не порушена. Це може свідчувати про негативний вплив порушеної перистальтики матки на фоні лейоміоми на репродуктивну функцію.

Висновки. Ці дані дозволяють передбачити, що лейоміома матки викликає порушення перистальтики у деяких пацієнток, що, в свою чергу, призводить до безпліддя, а міомектомія може підвищити ймовірність настання вагітності у цих пацієнток. І, хоча значимість інтрамуральної міоми на безпліддя, як і раніше, залишає місце для дискусій, методика УЗІ перистальтики матки дає нові можливості вибору пацієнток, яким показано оперативне лікування.

Ключові слова: лейоміома матки, перистальтика матки, безпліддя.

Роль лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку як фактора, що впливає на фертильність, є предметом дискусій протягом багатьох років. Її значущість як теми дослідження продовжує зростати, оскільки останнім часом все більше жінок відкладають народження дитини на пізніший термін свого життя [2, 3, 6, 7].

Лейоміома матки — доброякісна пухлина, котра значно відрізняється за багатьма ознаками, такими як кількість, розмір, розташування, наявність чи відсутність симптомів, особливості гістологічної будови. Найчастіше ця патологія формується протягом репродуктивного періоду в жінок, які ще бажають завагітніти в майбутньому. Частина цих жінок страждає на непліддя [3, 4, 6, 7, 10]. Добре відомо, що субмукозна лейоміома матки значно впливає на фертильність і перебіг вагітності. Її видалення достовірно поліпшує репродуктивну функцію. Питання з інтрамуральною лейоміомою залишається більш дискусійним, оскільки її роль серед причин неплідності досі не визначена [1, 2, 3, 6, 15]. Крім того, слід зауважити, що саме оперативне лікування може спричинити неплідність і погіршити репродуктивну функцію через формування злукового процесу, рубців на матці. Отже, вкрай важливим завданням сучасної гінекології є відбір пацієнток із лейоміомою матки, для яких користь від консервативної міомектомії значно вища за негативні наслідки.

Для вирішення даного питання автори зосередили свою увагу на механізмах, які можуть вплинути на непліддя в пацієнток з інтрамуральною лейоміомою матки. З'ясовано, що успішна реалізація репродуктивної функції людини значно залежить від перистальтики (контракtilьної функції) ще не вагітної матки. Ця функція забезпечує краще транспортування сперми в напрямку маткових труб, а також забезпечує успішну імплантацію ембріона в ендометрій. Відсутність або збільшення

частоти скорочень матки може негативно вплинути на можливість запліднення [4, 7, 8, 9, 12]. Показано, що під час фази імплантації перистальтика матки різко зменшується, як вважається, щоб полегшити імплантацію ембріона, а підвищена в деяких випадках скорочувальна діяльність матки значно знижує вдалі підсадки під час використання допоміжних репродуктивних технологій, про що свідчать дані світової літератури [8, 11, 13, 14, 15]. Вважається, що одним із механізмів негативного впливу лейоміоми матки на фертильність може бути зміна амплітуди та напрямку нормальної скоротливої активності матки в періовуляторний період та під час так званого «вікна імплантації» [8, 10, 15, 16].

У попередньому дослідженні вивчено вплив інтрамуральної та інтрамурально-субсерозної лейоміоми матки на фертильність шляхом аналізу впливу пухлини на кількісні та якісні показники скоротливої активності матки [1]. Серед 32 жінок із непліддям та інтрамуральною лейоміомою матки, згідно з методикою, у 23 (71,8%) випадках можливість запліднення визначена як несприятлива, тоді як у контрольній групі серед 32 жінок несприятливий прогноз визначений лише в 5 (15,6%) випадках [5]. Тобто в 27 (84,3%) жінок контрольної групи можливість запліднення оцінена як «добра». Більш того, після обстеження, протягом року 24 (75%) жінки контрольної групи завагітніли, тоді як із 23 жінок 2-ї групи (з інтрамуральною лейоміомою) завагітніли лише 4 (12,5%). Отже, спостерігалася чітка тенденція до зв'язку патологічної перистальтики з відсутністю вагітності протягом року спостереження [1].

Наведені дані дали змогу запропонувати жінкам із неплідністю, на тлі інтрамуральної та інтрамурально-субсерозної лейоміоми матки, після обстеження за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) вибрати несприятливого варіанту перистальтики виконати консервативну міомектомію з подальшою

оцінкою перистальтики та репродуктивних наслідків.

Мета дослідження — вивчити вплив міомектомії на перистальтику матки та частоту настання вагітності в пацієнок із патологічною перистальтикою матки.

Матеріали та методи дослідження

У клінічному дослідженні, проведеному на базі КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» у 2013–2016 рр., взяли участь три групи пацієнок: 1-ша група — 61 жінка з лейоміомою матки, інтрамуральним або інтрамурально-субсерозним розташуванням вузлів, заздалегідь верифікованим за допомогою УЗД, із неплідністю не менше ніж 24 місяці (середня тривалість неплідності становила $29 \pm 2,2$ місяця);

2-га (контрольна) група — 36 практично здорових жінок без лейоміоми матки, які планували вагітність; 3-тя група — 63 пацієнтки з лейоміомою матки, інтрамуральним або інтрамурально-субсерозним розташуванням вузлів, які планували вагітність.

Під час обстеження в пацієнок не виявлено факторів непліддя, таких як ановуляція, недостатність жовтого тіла, трубно-перитонеальний і чоловічий фактор. У всіх пацієнок був регулярний менструальний цикл (МЦ), базові рівні фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону та пролактину в сироватці крові на 3–5-й день МЦ. Групи не різнилися статистично значуще за цими параметрами, а також за такими параметрами, як середній вік, індекс маси тіла, наявність пологів та абортів в анамнезі, які потенційно могли б вплинути на репродуктивну функцію ($p > 0,05$). Середня кількість лейоміоматозних вузлів у пацієнок основної групи становила $2,1 \pm 0,2$, середній розмір — $34 \pm 0,8$ мм.

Пацієнткам проведено комп'ютерний аналіз трихвилинного відеозапису трансвагінального ультразвукового сканування матки у В-режимі в сагітальній площині за допомогою трансвагінального датчика частотою 7.5 МГц приблизно в один і той же час, одним оператором. Проведено відеореєстрацію результатів сканування. Отримане цифрове відео переглянуто за допомогою персонального комп'ютера зі швидкістю, у 2–4 рази більшою за нормальну. Вивчено динаміку характеристик скоротливості матки під час фаз МЦ та оцінено чотири показники: кількість скорочень невагітної матки за хвилину, класифікованих на три типи, і напрямок

скорочень невагітної матки, класифікованих на чотири типи, відповідно під час преовуляторної фази (13–16-й день) МЦ і під час середини лютеїнової фази (19–23-й день) МЦ, кожній з можливих комбінацій яких надано прогностичні бали від 0 до 3. Кількість скорочень невагітної матки за хвилину класифіковано за трьома типами: 1-й — від 0 до 3 скорочень за хвилину; 2-й — від 4 до 5 скорочень за хвилину; 3-й — понад 5 скорочень за хвилину. Напрямок скорочень невагітної матки класифіковано за чотирма типами: 1-й — від шийки матки до дна або антеградний напрямок; 2-й — від дна до шийки матки або ретроградний; 3-й — антагоністичний (скоротливість одночасно починається від шийки матки і дна матки та зустрічається в середині матки); 4-й — скоротливість матки не поширюється (локальна скоротлива активність). Відповідно наданому кожному типу показника балу обчислено суму балів, за якою оцінено можливість запліднення як добру — 1–4 бали, сумнівну — 4–5 балів, або несприятливу — понад 5 балів [5].

Завдяки проведенню дослідження під час преовуляторної фази (13–16-й день) МЦ, можна оцінити скоротливу активність матки, яка, імовірно, чинить сприятливий вплив на просування сперматозоїдів по статевих шляхах, а під час середини лютеїнової фази (19–23-й день) МЦ — оцінити особливості скоротливної активності матки в період так званого «імплантаційного вікна» [8, 11, 14, 15].

Консервативну міомектомію лапароскопічним методом виконано в пацієнок 1-ї групи з порушеною перистальтикою матки (після співбесіди і підписання інформованої згоди). Лапароскопію виконано за стандартною закритою методикою. В обов'язковому порядку виконано ушивання ложа вузлів в один або декілька шарів за допомогою матеріалу гліколід та L-лактід або поліглекапрон 0 та 2–0. Міоматозні вузли видалено з черевної порожнини за допомогою електромеханічного морцелятора або через кольпотомний отвір, який потім ушито вузлуватими швами. У післяопераційному періоді проведено динамічний лабораторний контроль стану хворих на підставі клінічних аналізів крові, аналізів сечі, гемостазіограми і біохімічних показників крові, контрольного УЗД.

Через 6 та 9 місяців після операції пацієнткам проведено повторне УЗД з оцінкою перистальтики матки та визначенням критерію можливості запліднення за аналогічною методикою [5].

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

У дослідженні прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Після перевірки нормальності розподілу використано параметричні або непараметричні критерії (критерій Стьюдента, Хі-квадрат, точний критерій Фішера). Зв'язок між двома перемінними оцінено за допомогою непараметричного кореляційного аналізу Спірмена. Дані оброблено на ЕВМ із застосуванням статистичного пакету Statistica 6 (Statsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл хворих ми класифікували за кількістю отриманих балів згідно з методикою [5]. Із 61 пацієнтки 8 (13,1%) отримали від 1 до 4 балів, що є «доброю» прогностичною оцінкою можливості запліднення, 44 (72,1%) жінки – понад 5 балів, що є несприятливим фактором для запліднення, 9 (14,8%) жінок отримали сумнівну кількість балів 4–5, тому цим пацієнткам виконано повторне обстеження в наступному МЦ для оцінки кількості та напрямку скорочень матки. Після повторного дослідження їх віднесено до відповідної категорії. Тож остаточний розподіл такий: критерій можливості запліднення оцінено як «добрий» у 12 (19,7%) випадках, як «несприятливий» – у 49 (80,3%) випадках. При цьому як для «доброго», так і для «несприятливого» варіантів рівень статистичної значущості становив $p < 0,05$ (рис. 1).

Під час аналізу перистальтики матки пацієнток 2-ї групи 26 (72,2%) із 36 пацієнток отримали від 1 до 4 балів, що є «доброю» оцінкою можливості запліднення, 4 (11,1%) жінки –

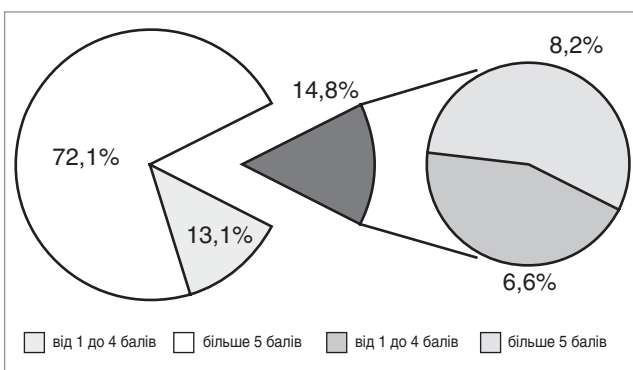


Рис. 1. Розподіл хворих 1-ї групи (n=61) за кількістю отриманих балів

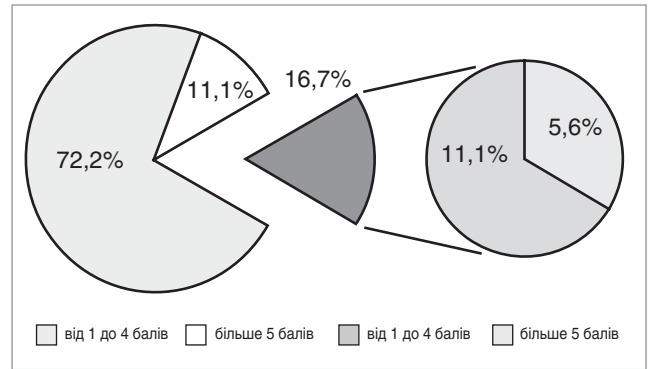


Рис. 2. Розподіл хворих 2-ї (контрольної) групи (n=36) за кількістю отриманих балів

понад 5 балів, що є несприятливим фактором для запліднення. Жінкам, які отримали сумнівну кількість балів 4–5, виконано повторне обстеження в наступному МЦ для остаточної оцінки кількості та напрямку скорочень матки. Після повторного дослідження їх віднесено до відповідної категорії. Тож остаточний розподіл у 2-й (контрольній) групі такий: критерій можливості запліднення оцінено як «добрий» у 30 (83,3%) випадках, як «несприятливий» – у 6 (16,7%) випадках (рис. 2).

У 3-й групі після аналізу перистальтики матки 31 (49,2%) із 63 пацієнток отримала від 1 до 4 балів, що є «доброю» оцінкою можливості запліднення, 23 (36,5%) жінки – понад 5 балів, що є несприятливим фактором для запліднення. Та само як у 1-й та 2-й групі, жінкам, які отримали сумнівну кількість балів 4–5, виконано повторне обстеження в наступному МЦ для остаточної оцінки кількості та напрямку скорочень матки. Після повторного дослідження їх віднесено до відповідної категорії. Остаточний розподіл у 3-й групі такий: критерій можливості запліднення оцінено як «добрий» у 36 (57,1%) випадках, як «несприятливий» – у 27 (42,9%) випадках (рис. 3).

За наведеними на рис. 1 та 2 даними, в більшості пацієнток з інтрамуральною лейоміомою

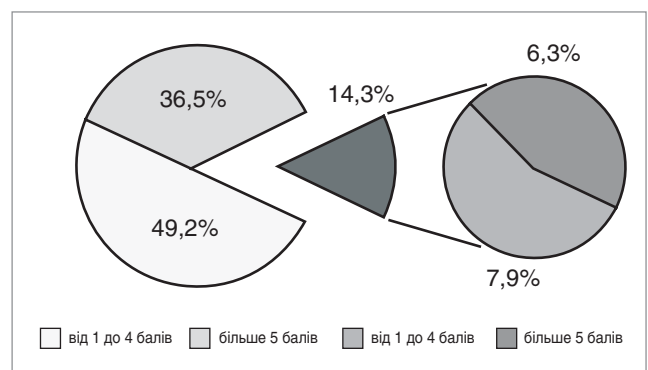


Рис. 3. Розподіл хворих 3-ї групи (n=63) за кількістю отриманих балів

Таблиця 1

Розподіл балів за підгрупами через 6 та 9 місяців, абс. (%)

Бал	Через 6 міс.		Через 9 міс.	
	підгрупа 1а (n=26)	підгрупа 1b (n=23)	підгрупа 1а (n=26)	підгрупа 1b (n=23)
1–4 бали	17 (65,4)	—	20 (76,9)	1 (4,3)
4–5 балів	4 (15,4)	1 (4,3)	1 (3,8)	1 (4,3)
Понад 5 балів	5 (19,2)	22 (95,7)	5 (19,2)	21 (91,3)

матки виявлено аномальну перистальтику в преовуляторній фазі (13–16-й день МЦ) і під час вікна імплантації (19–23-й день МЦ), тоді як у контрольній групі — протилежні показники перистальтики матки (відсоток аномальної перистальтики значно менший). У 3-й групі жінок (рис. 3) показники аномальної перистальтики матки виявлено в менш ніж половині випадків — у 27 (42,9%) пацієнток.

Пацієнтки 1-ї групи, в яких критерій можливості запліднення оцінено як «несприятливий» (n=49), були розподілені на дві підгрупи: підгрупу 1а — 26 (42,6%) пацієнток, яким запропоновано та в яких отримано згоду на малоінвазивне хірургічне лікування з видалення міоматозних вузлів, тобто на консервативну міомектомію, та підгрупу 1b — 23 (37,7%) жінки, які обрали вичікувальну тактику. Пацієнтки самостійно обирали тактику на тлі роз'яснень й отриманих рекомендацій від лікаря. У підгрупі 1а усі жінки дали згоду на оперативне лікування. Пацієнтки 1-ї групи, в яких не виявлено аномальної перистальтики, становили підгрупу 1с (n=12; 19,7%). Пацієнти 3-ї групи (n=63) були розподілені на дві підгрупи: підгрупу 3а — 27 (42,9%) жінок, в яких критерій можливості запліднення оцінено як «несприятливий», підгрупу 3b — 36 (57,1%) жінок із непорушеною перистальтикою матки. З огляду на те, що жінки 3-ї групи не страждали на непліддя, а тільки планували вагітність, з метою подальшого порівняння з 1-ю групою, використано вичікувальну тактику.

Усім жінкам у підгрупі 1а (n=26) виконано консервативну міомектомію лапароскопічним методом, оперативне втручання та перебіг післяопераційного терміну — без ускладнень.

Через 6 місяців після операції в підгрупі 1а, а також усім пацієнткам підгрупи 1b проведено повторне УЗД з оцінкою перистальтики матки та визначенням критерію можливості запліднення. Розподіл хворих після консервативної міомектомії такий: 17 пацієнток отримали від 1 до 4 балів, що є доброю прогностичною оцінкою можливості запліднення, 5 жінок — понад 5 балів, що є несприятливим фактором для запліднення, 4 пацієнтки — від 4 до 5 балів, що є сумнівним результатом. Через 3 місяці виконано повторне обстеження для уточнення розподілу балів у жінок двох підгруп, а також для можливого виключення сумнівного результату (4–5 балів). Остаточний розподіл наведено в табл. 1.

У 20 (76,9%) із 26 пацієнток із «несприятливим» критерієм можливості запліднення після консервативної міомектомії скоротлива функція матки поліпшилася (нормалізувалася), тоді як у 5 (19,2%) жінок вона не змінилася, залишаючи прогноз можливості запліднення несприятливим. В 1 (3,8%) випадку критерій можливості запліднення залишився сумнівним. У підгрупі 1b скоротлива функція матки майже не змінилася (p>0,05), що є очікуваним результатом, адже використана вичікувальна тактика. За наведеними даними можна зробити висновок, що більш ніж у половини пацієнток із порушеною контрактильною функцією матки до операції повторне обстеження після оперативного втручання показало нормалізацію скоротливої функції невагітної матки.

Протягом року спостереження за усіма пацієнтками з початку дослідження та через 9 місяців після оперативного втручання в підгрупі 1а (n=26), після консервативної міоме-

Таблиця 2

Кількість жінок, які завагітніли протягом року спостереження в підгрупах 1а та 1b, абс. (%)

Підгрупа	Розподіл жінок за групами		Кількість жінок, які завагітніли
	1–4 бали	понад 5 балів	
Підгрупа 1а (n=26)	1–4 бали	20 (76,9)	16 (61,5)
	4–5 балів	1 (3,8)	0
	понад 5 балів	5 (19,2)	1 (3,8)
Підгрупа 1b (n=23)	1–4 бали	1 (4,3)	1 (4,3)
	4–5 балів	1 (4,3)	1 (4,3)
	понад 5 балів	21 (91,3)	4 (17,4)

ктомії, із 20 пацієнток, які отримали «добру» оцінку можливості запліднення, завагітніли 16 (80%), тобто 61,5% від прооперованих, що, на нашу думку, є позитивним показником і мотивацією в дуже непростому питанні — виборі тактики лікування лейоміоми матки при неплідності. Слід зазначити, що 1 із 5 жінок, в яких можливість запліднення визначена як несприятлива, теж завагітніла (3,8% від прооперованих). В 1 (3,8%) пацієнтки в терміні 8 тижнів стався самовільний викидень. У пацієнток підгрупи 1b, які обрали вичікувальну тактику, завагітніли лише 6 (26,1%) із 23 жінок, у 2 із них на етапі обстеження через 9 місяців критерій можливості запліднення оцінено як «добрий», 1–4 бали, та «сумнівний», тобто лише в 4 (17,4%) жінок критерій запліднення оцінено як «несприятливий» (понад 5 балів). На жаль, у 2 (8,7%) жінок із 5 (21,7%) стався мимовільний викидень у терміні 7 та 9 тижнів вагітності (табл. 2).

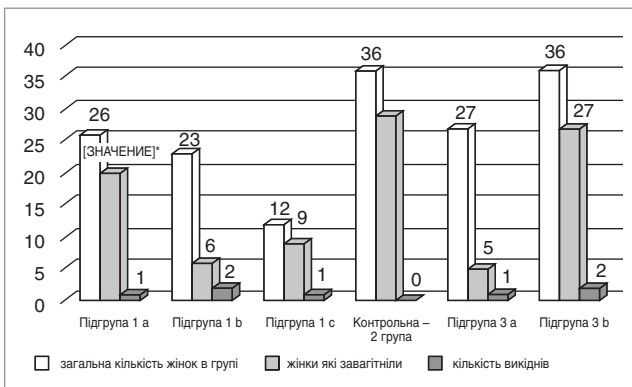
У підгрупі 1с (із лейоміомою матки без порушення скоротливої функції матки) протягом року спостереження завагітніли 9 (75%) із 12 жінок, в 1 (8,3%) пацієнтки стався мимовільний викидень у терміні 9 тижнів вагітності. У підгрупі 3а (із порушеною перистальтикою матки), завагітніли лише 5 (18,5%) із 27 жінок, в 1 (3,7%) пацієнтки в терміні 10 тижнів стався мимовільний викидень. У підгрупі 3b (із лейоміомою без порушення перистальтики матки) протягом року спостереження завагітніли 27 (75%) із 36 жінок, у 2 (5,5%) жінок стався

мимовільний викидень у терміні 8 та 9 тижнів вагітності. У контрольній групі, без лейоміоми матки, завагітніли 29 (80,6%) із 36 жінок (рис. 4).

Усі жінки завагітніли природним шляхом, без використання допоміжних репродуктивних технологій.

Добре відомо, що успішна реалізація репродуктивної функції людини значно залежить від перистальтики (контрактильної функції) ще не вагітної матки. Ця функція забезпечує краще транспортування сперми в напрямку маткових труб, а також успішну імплантацію ембріона в ендометрій. Відсутність або збільшення частоти скорочень матки може негативно вплинути на можливість запліднення [1, 8, 9, 11]. Показано, що під час фази імплантації перистальтика матки різко зменшується, як вважається, з метою полегшення імплантації ембріона, а підвищена в деяких випадках скоротувальна діяльність матки призводить до значного зниження вдалих підсадок під час використання допоміжних репродуктивних технологій, про що свідчать дані світової літератури [1, 14]. Використання ультразвуку дає змогу вивчати перистальтику невагітної матки та прогнозувати можливість вдалої вагітності. У попередньому дослідженні ми зосередились на виявленні аномальних скорочень матки, викликаних інтрамуральною лейоміомою і з'ясували, що це негативно впливає на можливість запліднення. За допомогою УЗД ми порівняли дані скоротливої функції невагітної матки у двох групах жінок, які бажали завагітніти, і виявили, що в групі з інтрамуральною та інтрамурально-субсерозною лейоміомою, де перистальтика матки порушена, значно менша кількість жінок змогли завагітніти порівняно з жінками 1-ї групи, де перистальтика матки не порушена. Таким чином, нами встановлено, що наявність патологічної маткової перистальтики може бути однією з вагомих причин зниження частоти настання вагітності [1].

Для подальшого вивчення цієї гіпотези, ми зосередили увагу на питанні, чи може консервативна міомектомія бути альтернативним методом лікування, який нормалізує порушену перистальтику матки в жінок із неплідністю і є запорукою успіху вдалого запліднення. Ми розглянули групу пацієнтів із неплідністю на тлі лейоміоми матки та оцінили перистальтику матки, яка в 80,3% виявилася патологічною. Після проведеної міомектомії у 20 (76,9%) із 26 жінок перистальтика матки нормалізувалась. Крім того, протягом року спостереження 16 (61,5%) із 20 жінок завагітніли природним шляхом.



Примітка: * — різниця вірогідна порівняно з підгрупами 1b, 1с та 3а при $p < 0,05$.

Рис. 4. Кількість жінок, які завагітніли, за підгрупами: підгрупа 1а (n=6) — жінки з лейоміомою та аномальною скоротливою функцією матки, після консервативної міомектомії; підгрупа 1b (n=23) — жінки з лейоміомою та аномальною скоротливою функцією матки, без оперативного втручання; підгрупа 1с (n=12) — жінки з лейоміомою та непорушеною скоротливою функцією матки. Контрольна (2-га) група (n=36) — жінки без лейоміоми матки. Підгрупа 3а (n=27) — жінки з лейоміомою та аномальною скоротливою функцією матки, без встановлення непліддя; підгрупа 3b (n=36) — жінки з лейоміомою та непорушеною скоротливою функцією матки

У 3-й групі жінок (n=63), де не порушена фертильна функція на тлі лейоміоми, бо ці пацієнтки тільки планували вагітність, у 27 (42,9%) випадках виявлено порушення перистальтики матки. Протягом року спостереження лише 5 (18,5%) жінок спромоглися завагітніти та лише в 4 (14,8%) відбулися термінові пологи. Тоді як у підгрупі жінок із лейоміомою (n=36, 57,1%) з непорушеною перистальтикою матки завагітніли 27 (75%) пацієнток.

Слід зазначити, що, незважаючи на теоретично очевидний вплив патологічної перистальтики на імовірність мимовільного абортів, в нашому дослідженні не вдалося встановити зв'язок патологічної перистальтики з підвищенням частоти невиношування. Можливо, потрібні масштабніші дослідження із залученням більшої кількості одиниць спостереження.

Висновки

Таким чином, показано, що міомектомія — метод, який нормалізує порушену перистальтику матки в понад 50% випадків, а також підвищує ймовірність настання вагітності (у 16 (61,5%) із 26 пацієнток) після хірургічного

лікування в жінок із лейоміомою та порушеною перистальтикою матки. Враховуючи дані, отримані під час спостереження за жінками з лейоміомою матки, які планували вагітність, і відсоток невдалих спроб досягнути мети (50,8%), можна зробити висновок про необхідність консервативної міомектомії таким пацієнткам, і навпаки, не слід пропонувати зайвих, невірних і ризикованих методів лікування жінкам, в яких на тлі лейоміоми матки перистальтика не порушена. Отже, дані дослідження можуть свідчити про негативний вплив порушеної перистальтики матки на тлі лейоміоми на репродуктивну функцію.

Ці дані дають змогу припустити, що лейоміома матки викликає порушення перистальтики в деяких пацієнтів, що, своєю чергою, призводить до непліддя, а міомектомія може підвищити настання вагітності в цих пацієнтів. І, хоча значущість інтрамуральної міоми на непліддя, як і раніше, залишає місце для дискусій, методика УЗД перистальтики матки дає нові можливості відбору пацієнток, яким показане оперативне лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексенко О.О. Вивчення перистальтики матки у жінок із лейоміомою матки як необхідний етап прекоцепційної підготовки / О.О. Алексенко, М.В. Медведєв // Перинатологія та педіатрія. — 2016. — № 67. — С. 49—52.
2. Ищенко А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.И. Ланчинский. — Москва: Издательский дом Видар, 2010. — С. 6—9, 19—27.
3. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки — основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін, С.І. Жук // Здоров'я України. — 2008. — № 9. — С. 58—59.
4. Медведєв М. Можливості органозберігаючого лікування міоми матки / М. Медведєв // З турботою про жінку. — 2011. — № 4 (25). — С. 3—5.
5. Пат. 98911 Україна, МКИ в/15. Спосіб оцінки впливу інтрамуральної лейоміоми матки на можливість запліднення / О.О. Алексенко, Л.Є. Медведєва, М.В. Медведєв // Заявка. u201412985; заявл. 14.12.2014; опубл. 12.05.2015, бюл. № 9. патент на корисну модель № 98911. 12.05.2015, бюл. № 9.
6. Репродуктивне здоров'я жінок при лейоміомі матки / В.О. Потапов, М.В. Медведєв, Д.Ю. Степанова [та ін.] // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 3. — С. 34—38.
7. Штох Е.А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е.А. Штох, В.Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — № 1. — С. 22—27.
8. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids / O. Yoshino, T. Hayashi, Y. Osuga [et al.] // Hum. Reprod. — 2010. — Vol. 25. — P. 2475—2479.
9. Donnez J. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? / J. Donnez, P. Jadoul // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17. — P. 1424—1430.
10. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence / E. Somigliana, P. Vercellini, R. Daguati, [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2007. — Vol. 13. — P. 465—476.
11. Kinematics of the uterus: cine mode MR imaging / T. Fujiwara, K. Togashi, T. Yamaoka [et al.] // Radiographics. — 2004. — Vol. 24. — e19.
12. Knox A. Fibroids and fertility: a review of the evidence / A. Knox // Expert Rev. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 7. — P. 31—39.
13. Leiomyomas and infertility / C. Siristatidis, D. Vaidakis, I. Rigos, [et al.] // Minerva Ginecol. — 2016. — Vol. 68. — P. 283—296.
14. Uterine contractility during the menstrual cycle / C. Bulletti, de D. Ziegler, V. Polli [et al.] // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15, Suppl. 1. — P. 81—89.
15. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization / R. Fanchin, C. Righini, F. Olivennes [et al.] // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 37, № 7. — P. 1968—1974.
16. Wong L. Myomectomy: technique and current indications / L. Wong, J.L. Brun // Minerva Ginecol. — 2014. — Vol. 66. — P. 35—47.

Сведения об авторах:

Алексенко Алексей — КЗ Адрес: г. Днепропетровск, площадь Жовтнева, 14.

Одинцова Г.М. — «Днепропетровский центр первичной медико-санитарной помощи №9».

Медведєв Михаил Владимирович — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», акушер-гинеколог высшей категории. Адрес: г. Днепропетровск, площадь Жовтнева, 14; тел. (056) 746-85-05.

Статья поступила в редакцию 23.07.2017 г.

Харчові добавки під час вагітності можуть знижувати ризик розвитку аутизму

Tim Newman

Supplements during pregnancy may reduce autism risk

Medical News Today

Published: Friday 5 January 2018

Чи можуть деякі добавки, які жінка отримує до або під час вагітності, знижувати ризик розвитку аутизму — нагальне питання, яке активно обговорюється. Нове широкомасштабне дослідження проливає нове світло на це питання.

Аутистичні розлади (АР) спостерігаються в 1 із 68 дітей, народжених у США, крім того, відмічається тенденція до поширення цього недугу. Незважаючи на негативні тенденції, причини та фактори ризику досі не відомі та «вкриті» певною містичною завісою. Ще не відомо, чому трапляються АР та як їм запобігти.

Протягом декількох років дослідники вивчали зв'язок між харчовим статусом матері та когнітивними здібностями нащадків. Отримані висновки не певні, проте вчені визнали цей напрям досліджень досить перспективним, який наразі допоможе з'ясувати причину виникнення АР.

Наприклад, у попередніх дослідженнях встановлено зв'язок між низьким вмістом вітаміну D у материнському організмі та розвитком у дитини АР. Аналогічно, дефекти нервової трубки, тобто вроджені дефекти головного мозку, хребта чи спинного мозку, які виникають на ранніх термінах вагітності, як відомо, зумовлені зниженим споживанням фолієвої кислоти.

Саме з цих причин вагітним жінкам рекомендують вживати мультивітамінні комплекси та фолієву кислоту.

Дослідження (опубліковане в JAMA), в якому оцінювали взаємозв'язок між вживанням мультивітамінів, фолієвої кислоти та АР, ставить нові питання перед дослідниками.

Дослідження взаємозв'язку вживання добавок і розвитку АР

Поточна дослідницька група на чолі зі Стівеном З. Левін, Ph.D. (Хайфський університет, Ізраїль) отримала дані серед 45 300 ізраїльських дітей, які народилися у період 2003–2007 рр. Термін спостереження — 2015 р.

Вчені збирали інформацію про будь-які рецептні добавки, які матері отримували до вагітності (540–271 день до пологів) та під час вагітності (270 днів до пологів).

З 45 300 дітей, народжених 26 702 матерями, діагностували 572 АР.

Чи можна використовувати мультивітаміни під час вагітності для захисту дітей від аутизму?

Попереднє дослідження (жовтень 2017 р.) вказало на ефективність використання мультивітамінів у матері для зменшення ризику АР.

Автори дійшли висновку, що ризик розвитку АР нижчий у дітей, матері яких вживали фолієву кислоту, мультивітамінні добавки до вагітності, під час вагітності.

Добавки зменшували ризик розвитку АР у нащадків при прийомі до вагітності, під час вагітності, а також більш тривалий період — до і під час вагітності.

Цей позитивний ефект залишався і після врахування деяких додаткових факторів. Захисний ефект спостерігався як у хлопчиків, так і в дівчаток, але автори відзначили, що низька кількість діагнозів АР у жінок робить цей висновок менш ґрунтовним.

Серед дітей жіночої статі з психічними захворюваннями ризик АР не зменшувався при вживанні добавок, хоча розмір вибірки був відносно невеликим.

Висновки

Нові результати підтверджують попередні висновки з норвезького дослідження, в якому встановлено, що використання фолієвої кислоти в матері протягом 4 тижнів до і 8 тижнів під час вагітності пов'язане зі зменшенням ризику АР. Але, хоча ці висновки відповідають деяким попереднім результатам, не всі попередні дослідження виявили такий ефект.

Поточне дослідження наводить факти, що добавки, які вживає жінка за 2 роки до вагітності, зменшують ризик АР. Однак автори вказують на обмеження нового експерименту, яке включає

брак контролю проведеного аналізу. Крім того, інформація щодо використання добавок отримана з рецептів. Можливо, що деякі матері купували безрецептні добавки, не включені в аналіз.

Дослідження є лише спостережливим, а це означає, що причинно-наслідковий зв'язок не

доведений. Потрібні подальші дослідження для встановлення такого ефекту.

Незалежно від того, чи будуть результати відтворені чи ні, поради вагітним матерям не змінні: їм рекомендують мультивітаміни та фолієві добавки.

Жінки, у яких вагітність настає з внутрішньоматковим засобом, мають більшу вірогідність поганих перинатальних наслідків

Medical news

Women who conceive while using IUD more likely to have adverse perinatal outcomes
Published: January 8, 2018

Жінки, які вагітніють на фоні використання внутрішньоматкових засобів (ВМЗ), мають підвищений ризик передчасних пологів, народження дитини з низькою масою тіла, бактеріальних інфекцій або втрати плода. Такі дані отримані дослідниками з Ben-Gurion University of the Negev (BGU) та Soroka University Medical Center. Дослідження буде презентоване на 38th Annual Pregnancy Meeting в Dallas, Texas, який відбудеться з 29 січня по 3 лютого 2018 р.

«Ми вважаємо, що це перший звіт про спостереження за дітьми, народженими матерями, які використовували ВМЗ протягом тривалого періоду, — зазначає доктор Галь Парієнте, факультет відділу акушерства та гінекології BGU, факультет медичних наук BGU, клінічний інструктор Soroka. — Робота з великою вибіркою протягом 23 років дозволила нам дослідити акушерські параметри, які раніше не розглядалися у великих групах».

ВМЗ — найбільш популярний у світі засіб оборотної контрацепції. За даними 2015 United Nations report, ВМЗ має ефективність, яка може бути порівнянна зі стерилізацією та використовується як метод контролю народжуваності 23% жінок, що використовують контрацептиви.

ВМЗ є стороннім тілом у порожнині матки, яке викликає запальні реакції, що попереджа-

ють імплантацію заплідненої яйцеклітини. Додавання міді або прогестерону посилює та стимулює бар'єрні властивості, які перешкоджають зв'язку сперматозоїда та яйцеклітини.

У новому дослідженні порівнювали наслідки 221 800 пологів у 1991–2014 рр.

Протягом цього періоду близько 1% (203) жінок, які народили дитину, мали ВМЗ, вилучений на ранніх термінах вагітності, та 6% (1149) виношували вагітність із ВМЗ.

Жінки, які завагітніли з ВМЗ, з більшою вірогідністю мали одне з таких ускладнень:

1. Передчасні пологи — 14,3% у жінок, в яких під час вагітності видалили ВМЗ, та 14,1% у пацієток, які виношували вагітність із ВМЗ (6,3% у жінок, які завагітніли без ВМЗ).

2. Бактеріальні інфекції (хоріамніоніт) — відповідно близько 5% та 2,7% (0,5% у жінок, які завагітніли без ВМЗ).

3. Низька маса плода — відповідно 11,3% та 12,1% (6,6% у жінок, які завагітніли без ВМЗ).

4. Перинатальна смертність — 1,3% у жінок, які доношували вагітність із ВМЗ (0,5% у жінок, які завагітніли без ВМЗ).

«Через підвищений ризик серйозних, несприятливих короточасних перинатальних ускладнень ми рекомендуємо ретельний моніторинг будь-якої жінки, яка завагітніла під час використання ВМЗ», — зазначає доктор Парієнте.

Підвищення частоти передчасних пологів пов'язане зі збільшенням кількості клінічних втручань

David Ellis, University of Adelaide
Medical press

Rise in preterm births linked to clinical intervention

Published: January 18, 2018

Дослідники з Університету Аделаїди виявили, що за останні 28 років частота передчасних пологів підвищилася на 40%, які в більшості випадків проводилися в клінічно обумовлених ситуаціях.

Опубліковане в цьому місяці в *Obstetrics and Gynecology* дослідження проведено Інститутом досліджень Робінзона в Аделаїдському університеті.

Автор дослідження Ph.D. Dr. Petra Verburg проаналізувала статистичні дані понад 5 500 000 пологів у Південній Австралії протягом 1986–2014 рр. і зазначила:

«Природні або спонтанні передчасні пологи становили більшість усіх недоношених дітей протягом 28 років дослідження. Їх частка зросла з 3,5% у 1986 р. до 3,8% у 2014 р. — це незначне збільшення. Однак підвищення частоти народження недоношених на 80% пов'язане з втручанням медичних фахівців, які допомогли закінчити вагітність передчасно. Кількість лікар-обумовлених передчасних пологів збільшилася з 1,6% у 1986 р. до 3,2% у 2014 р.

Клініцисти можуть ініціювати передчасні пологи через ускладнення вагітності шляхом індукції пологів або проведення кесаревого розтину.

Проблеми, такі як гіпертонія або порушення росту плода, є причиною того, що лікарі ініціюють більшість передчасних пологів.

Хоча кількість передчасних пологів збільшилася на 40%, частота мертвонароджень зменшилася на 45% (4,2% — 2,3%) за той самий період.

Співголова та академічний керівник відділу акушерства та гінекології в лікарні Лайєлла Маквін, професор Гус Деккер підкреслив: «У даний час більше чверті вагітних у Південній Австралії страждають ожирінням. Крім того, більшість вагітних мають вік від 30 років.

Ці фактори підвищують імовірність серйозних ускладнень вагітності, отже, збільшують імовірність того, що ці вагітності закінчатимуться передчасно у зв'язку з медичними показаннями.

З одного боку, передчасно індуковані пологи призводять до народження недоношених дітей, проте у випадках прееклампсії можуть запобігти мертвонародженню або ускладненням матері.

З іншого боку, діти, народжені в термін після абсолютно неускладнених вагітностей, мають краще довготривале здоров'я. У дітей, що народилися передчасно, вищий ризик розвитку цукрового діабету II типу, ожиріння та серцевих проблем у подальшому житті.

Нові досягнення в ультразвуковій діагностиці та тестів, що відображають функціональний стан плаценти, можуть допомогти визначити оптимальний термін розродження при ускладненій вагітності.

Рубрику підготував к.мед.н. Огородник А.А.

Д.Г. Коньков, О.В. Булашенко, О.А. Таран

Особенности триместровой динамики вазотонической регуляции при гестационной эндотелиопатии

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):70-77; doi 10.15574/PP.2017.72.70

Мета — триместрова позозалежна оцінка вазотонічної функції ендотелію як важливого предикторного маркера розвитку преєклампсії.

Пацієнти та методи. У проспективному дослідженні щодо предикторної значущості ендотелій-залежної вазодилатації взяли участь 115 вагітних із гестаційною ендотеліопатією. Досліджено триместрову позозалежну (лежачи/стоячи) вазотонічну функціональність ендотелію.

Результати. Зміни реакції судин на оклюзійну пробу (ЕЗВД) з урахуванням положення вагітної (лежачи/стоячи) свідчили про триместрову спрямованість адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності при фізіологічному перебігу гестаційного процесу. Показники ЕЗВД при донозологічній формі ендотеліальної дисфункції у вагітних вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тону, особливо виразна динаміка спостерігалася в III триместрі. У вагітних із маніфестованим перебігом гестаційної ендотеліопатії визначалися критичні порушення вазорегуляторної функції ендотелію в I та III триместрах.

Висновки. Зниження показників ЕЗВД нижче 10% наприкінці I триместру є надійним маркером прогнозування преєклампсії. У жінок із клінічною маніфестацією гестаційної ендотеліопатії у I та III триместрах вагітності визначалися критичні порушення вазорегуляторної функції ендотелію, тоді як при донозологічній формі гестаційної ендотеліопатії показники ЕЗВД вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тону. Оцінка функціонального стану ендотелію за допомогою ЕЗВД з урахуванням антропологічного підходу є адекватним неінвазивним методом оцінки характеру ендотеліальної функції у вагітних та може використовуватися як ранній тест для адекватної корекції порушень механізмів регуляції судинного тону з метою профілактики розвитку можливої перинатальної патології.

Ключові слова: преєклампсія, ендотеліальна дисфункція, гестаційна ендотеліопатія, ендотелій-залежна вазодилатація, мікроальбумінурія.

Features of the trimestral dynamics of vasotonic regulation in gestational endotheliopathy

D.G. Konkov, O.V. Bulavenko, O.A. Taran

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Objective: to evaluate the trimestral postural-depending vasotonic function of the endothelium as an important marker for the development of preeclampsia.

Material and methods. In the prospective study of the predictive significance of endothelium-dependent vasodilation (EDVD), 115 pregnant women with gestational endotheliopathy (GE) were enrolled. The trimestral postural-dependent (lying-standing) vasotonic function of the endothelium was studied.

Results. Changes in the response of vessels to the occlusal test (EDVD), taking into account the position of the pregnant woman (lying-standing), showed the adequate hemodynamics during the physiological course of the gestational process. The EDVD indices in the preclinical form of endothelial dysfunction in pregnant women indicated the compensational adaptive changes of the endothelium-dependent component of vascular tone, especially the expressive dynamics was observed in the third trimester. In pregnant women with clinical manifestation of GE, critical violations of vasoregulative endothelial function in I and III trimesters were determined.

Conclusions. The decrease in EDVD values below 10% at the end of the first trimester, was a reliable marker for predicting preeclampsia. In the women with clinical manifestation of GE in I and III trimesters of pregnancy, the critical violations of the vasoregulative function of endothelium were determined, whereas in the preclinical GE, the EDVD indices indicated the compensational adaptive changes in the endothelium-dependent component of vascular tone. The functional status evaluation of the endothelium by means of EDVD, taking into account the anthropophysiological approach, is an adequate non-invasive method for assessing of the endothelial function in pregnant women and can be used as an early test for adequate correction of disturbances in vascular tone regulation mechanisms with the aim to prevent the development of possible perinatal pathology.

Key words: preeclampsia, endothelial dysfunction, gestational endotheliopathy, endothelium-dependent vasodilation, microalbuminuria.

Особенности триместровой динамики вазотонической регуляции при гестационной эндотелиопатии

Д.Г. Коньков, О.В. Булашенко, О.А. Таран

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

Цель — триместровая позозависимая оценка вазотонической функции эндотелия как важного предикторного маркера развития преэклампсии.

Пациенты и методы. В проспективном исследовании по предикторной значимости эндотелий-зависимой вазодилатации принимали участие 115 беременных с гестационной эндотелиопатией. Исследована триместровая позозависимая (лежа/стоя) вазотоническая функциональность эндотелия.

Результаты. Изменения реакции сосудов на окклюзионную пробу (ЭЗВД) с учетом положения беременной (лежа/стоя) свидетельствовали о триместровой направленности адекватного гемодинамического обеспечения беременности при физиологическом течении гестационного процесса. Показатели ЭЗВД при донозологической форме эндотелиальной дисфункции у беременных указывали на компенсаторно-адаптивные изменения эндотелий-зависимой составляющей сосудистого тонуса, особенно выразительная динамика наблюдалась в III триместре. У беременных с манифестированной гестационной эндотелиопатией определялись критические нарушения вазорегуляторной функции эндотелия в I и III триместрах.

Выводы. Снижение показателей ЭЗВД ниже 10% в конце первого триместра является надежным маркером прогнозирования преэклампсии. У женщин с клинической манифестацией гестационной эндотелиопатии в I и III триместрах беременности определялись критические нарушения вазорегуляторной функции эндотелия, тогда как при донозологической форме гестационной эндотелиопатией показатели ЭЗВД указывали на компенсаторно-адаптивные изменения эндотелий-зависимой составляющей сосудистого тонуса. Оценка функционального состояния эндотелия с помощью ЭЗВД с учетом антропифизиологического подхода является адекватным неинвазивным методом оценки характера эндотелиальной функции у беременных и может использоваться как ранний тест для адекватной коррекции нарушений механизмов регуляции сосудистого тонуса с целью профилактики развития возможной перинатальной патологии.

Ключевые слова: преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, гестационная эндотелиопатия, эндотелий-зависимая вазодилатация, микроальбуминурия.

Незважаючи на те, що преєклампсія (ПЕ) є основною причиною захворюваності для матері та плода і значним тягарем для системи охорони здоров'я, етіологія та патофізіологія ПЕ не визначені. Це ускладнює розробку ефективних підходів до профілактики та лікування, а термінація вагітності та пологи залишаються єдиним остаточним лікуванням ПЕ та запобігає його прогресуванню до більш серйозних ускладнень у матері та плода [9].

Клінічні та експериментальні дослідження показали, що дисфункція ендотелію (ДЕ) є основним механізмом розвитку ПЕ. Преєклампсія може розвинути в ранньому (<34 тижня) або пізньому (>34 тижня) гестаційному віці [7]. Рання ПЕ пов'язана з порушенням інвазії трофобласту, зниженням плацентарної перфузії та вивільненням біологічно активних факторів, які безпосередньо, за правилом «хибного кола», повторно впливають на ендотелій, тоді як пізня ПЕ пов'язана з наявними в матері станами, які також можуть впливати на ендотеліальну функціональність. При цьому ДЕ спостерігається і в ранній, і в пізній ПЕ [6]. Проте через складність проведення механістичних досліджень у вагітних жінок складно встановити остаточний зв'язок між факторами, які спричиняють порушення перфузії хоріона/плаценти, гіпоксією, циркулюючими біологічно активними факторами й ДЕ в людей.

Зміна швидкості кровотоку викликає зміну діаметра судини: артерії розширюються при збільшенні кровотоку та звужуються при його зменшенні [6]. Чутливість артерій до швидкості кровотоку пов'язана зі здатністю ендотеліальних клітин сприймати напругу зсуву на них із боку поточної крові. Механізм сприйняття ендотеліальними клітинами імпульсів, створюваних напругою зсуву або тиском крові, не цілком зрозумілий. Гемодинамічні сили можуть діяти безпосередньо на поверхню ендотеліоцитів, що викликає зміни протеїнів, частина яких представлена трансмембранними інтегринами, що зв'язують елементи цитоскелету із клітинною поверхнею. Ця дія може спричинити зміну цитоскелетної архітектоники з подальшим передаванням інформації на внутрішньо- та позаклітинні утворення. Будова цих структур, здатних сприймати механічні дії, вивчена недостатньо, проте досить імовірно, що функціональними властивостями механорецепторів можуть володіти адгезивні молекули мембрани ендотеліоцитів [1, 8]. Напруга

зсуву бере участь у регуляції синтезу та експресії ендотелій-залежних факторів. Порушення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) при ПЕ свідчить про зниження здатності ендотелію в даній категорії вагітних до синтезу вазодилаторних речовин [2].

За даними літератури, порушення ЕЗВД можуть бути пов'язані зі зниженням продукції NO на генералізованих дефектом клітинних мембранах, пошкодженням мускаринових рецепторів, із порушеннями внутрішньоклітинних механізмів регуляції, що виявляються у зменшенні експресії інгібіторних G-білків, зниженні метаболізму фосфоінозитолів, підвищенні активації протеїнкінази C. Порушення ЕЗВД також пояснюється зниженням «механочутливості» ендотеліальних клітин [5, 9, 10].

Метою нашого проспективного дослідження була триместрова позозалежна (лежачи/стоячи) оцінка вазотонічної функції ендотелію як важливого предикторного маркера розвитку ПЕ.

Матеріали та методи дослідження

Тонус-регулюючу функцію ендотелію визначали шляхом дослідження ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією плечової (ПА) та задньої великогомілкової артерії (ЗВГА). За допомогою ультразвукового апарата фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчика 12 МГц визначали у поздовжньому зрізі ПА та ЗВГА на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надмищелка та на рівні гомілкового суглоба у вертикальному положенні. Оцінювали якість візуалізації, виміряли діаметр від передньої до задньої лінії, яка розділяла м'язову та адвентиціальну оболонки, на фіксованій відстані від анатомічних маркерів. Визначали вихідний діаметр артерій у міліметрах у діастолу. Проводили пробу з реактивною гіперемією, перетискали артерії манжеткою манометра для вимірювання артеріального тиску, збільшуючи тиск на 50 мм рт. ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хвилин. Після чого у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с після декомпресії) фіксували швидкість кровотоку на 60 с після декомпресії (фаза максимальної вазодилатації). Ендотелій-залежна дилатація артерії викликала реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровотоку манжеткою, яку накладали проксимальніше місця вимірювання. Діаметр та швидкість кровотоку оцінювали до та після компресії артерій.

Фізіологічною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважали їх дилатацію понад 15%. Менший ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважалися патологічною реакцією, що свідчило про ДЕ. Вихідний артеріальний тиск вимірювали в горизонтальному положенні вагітної, в якому вона мала знаходитися не менше 10 хвилин. За аналогічною схемою вимірювали артеріальний тиск у вертикальному положенні. За 48 годин до дослідження пацієнтці відміняли лікарські препарати, здатні впливати на судини (спазмолітики, прогестерон та магnezія).

За допомогою ультразвукової доплерографії вимірювали:

1. Діаметр ПА у стані спокою, мм (ДП1).
2. Діаметр ПА через 60 секунд після декомпресії, мм (ДП2).
3. Діаметр ЗВГА у стані спокою, мм (ДГ1).
4. Діаметр ЗВГА через 60 с після декомпресії, мм (ДГ2).
5. Швидкість кровотоку у стані спокою, V_{ps} , см/с.
6. Пульсаційний індекс, PI.
7. Індекс резистивності (периферійний опір), RI.

Розрахунок формул:

$$EZVD_{п} = \frac{Дп2 - Дп1}{Дп2} \times 100\%$$

де EZVD_п — ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії та

$$EZVD_{г} = \frac{Дг2 - Дг1}{Дг2} \times 100\%$$

де EZVD_г — ендотелій-залежна вазодилатація задньої великогомілкової артерії [4].

В якості маркерів ДЕ використовували показник визначення мікроальбумінурії (МАУ) за допомогою діагностичних тестових смужок «МікроальбуФан». ДЕ діагностували за результатом відношення альбуміну до креатиніну >5,0 мг/ммоль [3].

На першій стадії, у I триместрі, обстежили 115 жінок, в яких діагностували гестаційну ендотеліопатію — GE (54 — з клінічною маніфестацією, 61 — з донозологічною формою), 30 вагітних із фізіологічним перебігом гестації та 22 невагітних, соматично здорових волонтерів.

На другій стадії, у II триместрі, досліджували показники EZVD у 79 вагітних із GE (38 — з

клінічною маніфестацією (загрозливий викидень, загрозливі передчасні пологи, плацентарна дисфункція, ПЕ), 41 — з донозологічною формою) та 25 жінок із фізіологічною вагітністю.

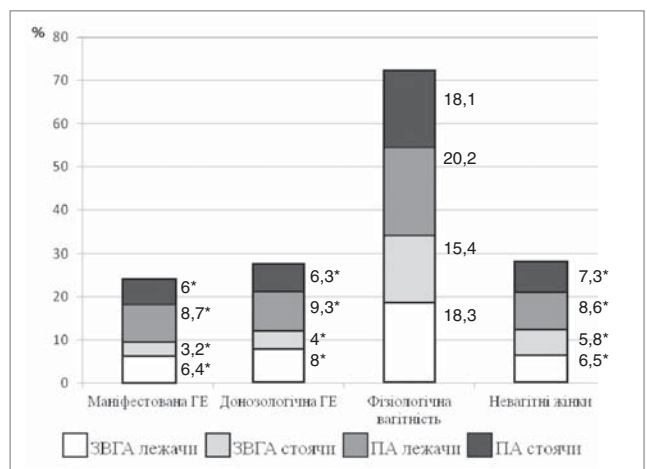
На третій стадії, у III триместрі, досліджували вазорегуляторну функцію ендотелію в 52 жінок з ДЕ (23 — з ПЕ, 29 — без клінічної маніфестації), 22 вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу.

Дослідження виконували на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Обстеження пацієнтів проводили на клінічних базах вищезазначеної установи — у міському клінічному пологовому будинку № 1 м. Вінниці та у Вінницькій обласній лікарні імені М.І. Пирогова. Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комітет із біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова встановив, що проведене дослідження не суперечить основним біоетичним нормам.

Варіаційно-статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою програми STATISTICA 10 Enterprise Portable (2011, ENG) із визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу результатів виявлено, що в I триместрі вагітності при її фізіологічному перебігу показники EZVD зростали



Примітки: * — відмінності статистично достовірні (p<0,05) щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності; ЗВГА — задня великогомілкова артерія; ПА — плечова артерія; лежачи/стоячи — поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

Рис. 1. Показники ендотелій-залежної вазодилатації в невагітних, вагітних із фізіологічним перебігом гестації та з гестаційною ендотеліопатією в I триместрі, n=167 (%)

Таблиця

Градаційний розподіл вагітних із гестаційною ендотеліопатією за показниками ендотелій-залежної вазодилатації (n=115)

Умови дослідження	ЗВГА лежачи	ЗВГА стоячи	ПА лежачи	ПА стоячи
<i>Маніфестована гестаційна ендотеліопатія, n/%</i>				
III ступінь GE	—	30/2,4±0,8	—	—
II ступінь GE	42/6,0±0,8	24/4,2±0,4	5/7,0	51/5,8±0,8
I ступінь GE	12/8,0	—	49/8,9±0,9	3/8,7±0,6
<i>Донозологічна гестаційна ендотеліопатія, n/%</i>				
III ступінь GE	—	16/2,6±0,6	—	—
II ступінь GE	20/6,4±0,7	45/4,5±0,5	1/6,0	61/6,3±0,8
I ступінь GE	41/8,8±0,7	—	60/9,3±1,0	—

Примітки: ЗВГА — задня великоомілкова артерія; ПА — плечова артерія; лежачи/стоячи — поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

у середньому в 2,6 разу порівняно з такими у невагітних жінок, задіяних у проспективному дослідженні (рис. 1). З урахуванням позо-залежної орієнтації виношування вагітності дані ЕЗВД при неускладненій вагітності для ЗВГА становили в положенні «лежачи» 18,3±2,2%, для ПА — 20,2±2,7%, у вертикальному положенні — відповідно 15,4±1,4% і 18,1±1,9%.

Серед невагітних жінок зазначені показники в положенні «лежачи» були в межах 6,5±0,8% для ЗВГА і 8,6±0,9% для ПА. Тоді як у положенні «стоячи» результати ЕЗВД також були дещо нижчими — відповідно 5,8±0,7% і 7,3±0,9%. Подібна різниця між показниками зазначених клінічних груп може обумовлюватися як зміною гормонального фону під час вагітності, процесів адекватної конверсії спіральних артерій, для якої, до речі, притаманна вазодилаторна спрямованість, так і утворення нового матково-плацентарно-плодового кола кровообігу (гестаційна гіперволемія).

Крім того, у кровоносних судинах клітини ендотелію постійно знаходяться під впливом напруги зсуву, що індукується механічними силами, необхідними для підтримки процесу оптимального кровотоку. Збільшувати напругу зсуву та, як наслідок, викликати розширення артерій може й підвищення в крові, яке спостерігається під час вагітності. Також ми звернули увагу на відмінності показників залежно від положення тіла. У вертикальному положенні більше був виражений вазопресорний ефект, пов'язаний передусім із підтриманням адекватності кровообігу в цілому. У горизонтальному положенні показники ЕЗВД для ЗВГА у вагітних із маніфестованою формою гестаційної ендотеліопатії становили 6,4±1,1%, для ПА — 8,7±1,1%, у положенні «стоячи» — відповідно 3,2±1,1% і 6,0±1,0%. Слід зазначити, що отримані результати ЕЗВД були статистично вірогідними щодо фізіологічної вагітності ($p < 0,05$).

У вагітних жінок, які входили до клінічної групи, без нозологічної маніфестації GE результати ЕЗВД для ЗВГА у положенні «лежачи» становили 8,0±1,3%, для ПА — 9,3±1,1%, у вертикальному положенні — відповідно 4,0±1,0% і 6,3±0,8%, та мали статистичну відмінність ($p < 0,05$) від фізіологічної вагітності.

Під час аналізу результатів дослідження показників ЕЗВД відмічалася велике значення похибки, пов'язане з достатньо широкою розбіжністю отриманих даних. Саме тому ми розробили градацію виразності GE за значеннями ЕЗВД. Таким чином, при ЕЗВД $\leq 3\%$ діагностувалася DE III ступеня, при ЕЗВД 4–7% — II ступеня, при ЕЗВД 8–10% — I ступеня (табл.).

За даними таблиці, III ступінь DE виявлявся в обох групах, де вагітні мали проблемну патологію за показниками ЗВГА (2,4±0,8%) у вертикальному положенні, у 55,5% вагітних із клінічною GE та у 26,2% з донозологічною GE (2,6±0,6%).

II ступінь DE при вагітності найчастіше відмічався за результатами ЗВГА-лежачи 6,0±0,8% (77,8% жінок) та ПА-стоячи — 5,8±0,8% (94,4% жінок), у пацієток із загрозливим викиднем, а також за показниками ЕЗВД у вертикальному положенні для ЗВГА 6,4±0,7% (32,8% жінок) і ПА 6,3±0,8%, у всіх вагітних із лабораторно підтвердженою GE.

I ступінь DE частіше діагностувався при значеннях ЕЗВД 8,9±0,9% для ПА-лежачи при маніфестованій гестаційній патології у 90,7% жінок та 9,3±1,0% у вагітних з доклінічною формою GE (98,4% жінок). Таким чином, більш градаційно значущим тестом із визначенням тяжкості GE у I триместрі вагітності, за результатами ЕЗВД, були показники ЗВГА та ПА у положенні «стоячи». Зменшення виразності порушень вазорегуляторних властивостей ендотелію та оптимізація вазотонічної регуляції спостерігалися для ПА в положенні «лежачи».

Перераховані вище зміни ЕЗВД, при вагітності на фоні ДЕ, характеризувалися переважанням констрикторного компоненту протягом I триместру вагітності та низьким амортизаційним резервом. Вищезазначена динаміка показників ЕЗВД також може свідчити про порушення адекватності гемодинамічного забезпечення вагітності за рахунок порушення таких ендотелій-залежних механізмів, як регуляція судинного тонусу. Вочевидь, у відповідь на механічне подразнення значно слабшає спонтанне та рецептор-стимульоване вивільнення вазодилатуючих речовин, активуються процеси вазоконстрикції або виникає індукований напругою зсуву дисбаланс між пресорними (ендотелін та вазопресин) та дилаторними (NO та натрійуретичний пептид) субстанціями, які продукуються в ендотелії.

У II триместрі вагітності визначалося незначне динамічне зменшення показників ЕЗВД серед вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу (рис. 2).

У вертикальному положенні вихідні результати ЕЗВД становили 15,8±0,8% для ПА і 14,2±1,0% для ЗВГА, у положенні «лежачи» — відповідно 18,4±1,1% і 15,8±1,1%.

При подальшому дослідженні позозалежної динаміки ЕЗВД у жінок, вагітність яких проходила на фоні ГЕ, встановлено, що у II триместрі при клінічній маніфестації ендотеліозу показники для ПА та ЗВГА в положенні «лежачи» становили 7,7±0,9% і 6,1±0,9%. Наведені результати мали статистично-вірогідну відмінність (p<0,05) порівняно з вагітними, гестацій-

ний процес яких проходив без ускладнень. При переході у вертикальне положення показники ЕЗВД у пацієток із маніфестованою ГЕ зберігали статистичну вірогідність (p<0,05) щодо результатів при фізіологічній вагітності, як для ПА — 5,8±0,7%, так і для ЗВГА — 4,7±0,7%.

Слід наголосити, що всі вагітні з маніфестованою формою ГЕ отримували з метою лікування акушерської патології лікарські засоби (блокатори кальцієвих каналів, бета-адреноміетики, магнію сульфат), які могли впливати на показники судинного тонусу.

Саме тому цікавими виявилися результати, отримані у вагітних у II триместрі з донозологічною формою ГЕ, які не отримували терапії, що могла впливати на показники ЕЗВД (рис. 2). Так, у положенні «лежачи» показники ЕЗВД для ПА були у межах 9,9±0,9%, для ЗВГА — 8,3±1,0%. У положенні «стоячи» зазначені результати знижувалися до 6,4±0,7% та 5,6±0,9%, що мало достовірну різницю (p<0,05) порівняно з фізіологічною вагітністю.

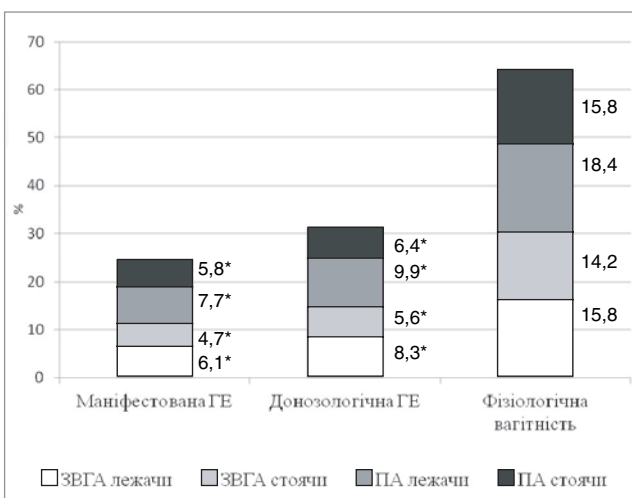
У ході дослідження ЕЗВД виявлено, що у III триместрі, при фізіологічній вагітності, показники ПА та ЗВГА дещо зменшувалися щодо результатів отриманих у II триместрі. При горизонтальному положенні вагітної вищенаведені дані становили відповідно 14,5±1,1% і 12,7±1,1%.

При переході у вертикальне положення відзначались аналогічні зміни порівняно з II триместром вагітності: динамічне зниження показників ЕЗВД для ПА до 11,3±1,0% та для ЗВГА до 10,8±1,1% (рис. 3).

При донозологічній формі ГЕ показники ЕЗВД у положенні «лежачи» по досліджуваних судинах мали статистично вірогідну відмінність щодо показників у жінок із фізіологічною вагітністю (p<0,05) та становили відповідно для ПА 8,3±0,9% та для ЗВГА 7,3±0,8%. У положенні «стоячи» зберігалася вищенаведена статистична відмінність (p<0,05), зазначені показники становили 6,6±0,6% (ПА) і 5,2±0,7% (ЗВГА).

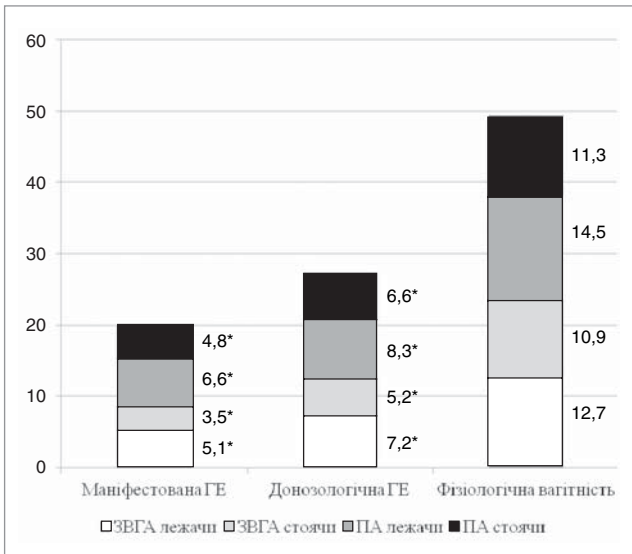
При подальшому аналізі результатів дослідження ЕЗВД у вагітних із маніфестованою формою ГЕ (переважно ПЕ) виявилось, що для ПА та ЗВГА вищенаведені показники становили 6,6±0,8% та 5,1±0,8% у горизонтальному положенні (p<0,05).

У III триместрі вагітності результати ЕЗВД свідчили про істотне зниження як для ПА (4,8±0,7%), так і для ЗВГА (3,5±0,5%) у вертикальному положенні жінки (p<0,05).



Примітки: * — відмінності статистично достовірні (p<0,05) щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності; ЗВГА — задня великомілова артерія; ПА — плечова артерія; лежачи/стоячи — поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

Рис. 2. Показники ендотелій-залежної вазодилатації у вагітних із фізіологічним перебігом гестації та з гестаційною ендотеліопатією у II триместрі, n=104 (%)



Примітки: * – відмінності статистично достовірні (p<0,05) щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності; ЗВГА – задня великогомілкова артерія; ПА – плечова артерія; лежачи/стоячи – поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

Рис. 3. Показники ендотелій-залежної вазодилатації у вагітних із фізіологічним перебігом гестації та з гестаційною ендотеліопатією в III триместрі, n=74 (%)

Достатньо цікаві результати ми отримали при оцінці позозалежних характеристик за даними ЕЗВД (рис. 4). Якщо при фізіологічній вагітності у I триместрі позозалежні «лежачи/стоячи» динамічні зміни для ПА визначалися в межах 10,4% (співвідношення – 1,1±0,1) та для ЗВГА – 15,3% (1,2±0,1), то в не вагітних показники були відповідно 15,1% (1,2±0,1) і 10,8% (1,1±0,1). Крім вищевикладених результатів, ми порівнювали динамічні показники ЕЗВД з урахуванням регіонарного принципу (верхні кінцівки – нижні кінцівки). Зміни у здорових вагітних жінок були більш збалансованими (ПА/ЗВГА «лежачи» – 9,4% і «стоячи» – 14,9%) порівняно як з не вагітними (24,4% та 20,5% відповідно до горизонтального та вертикального положення обстеженої пацієнтки), так і з жінками з ДЕ у I триместрі гестації.

Позозалежна динаміка співвідношення ЕЗВД у вагітних із клінічною маніфестацією ГЕ у вигляді децидуальної васкулопатії для ПА становила 1,5±0,3 (відхилення між середніми показниками ЕЗВД залежно від положення вагітної – 31,0%) та для ЗВГА – 2,4±1,1 (50,0%), у жінок із донозологічною формою ГЕ – відповідно 1,5±0,2 (32,2%) і 2,1±0,6 (50,0%). Таким чином, саме за приведеними комбінованими показниками відзначалася суттєва відмінність механочутливості досліджуваних судин у невагітних жінок,

при фізіологічній вагітності та гестаційному процесі на тлі ендотеліопатії у I триместрі. Відхилення між показниками ПА/ЗВГА у положенні «лежачи» у вагітних із маніфестованою формою ГЕ в середньому становило 26,4%, у положенні «стоячи» – 46,7%. У жінок із неманіфестованою ендотеліопатією відповідні показники були 14,0% і 36,5%.

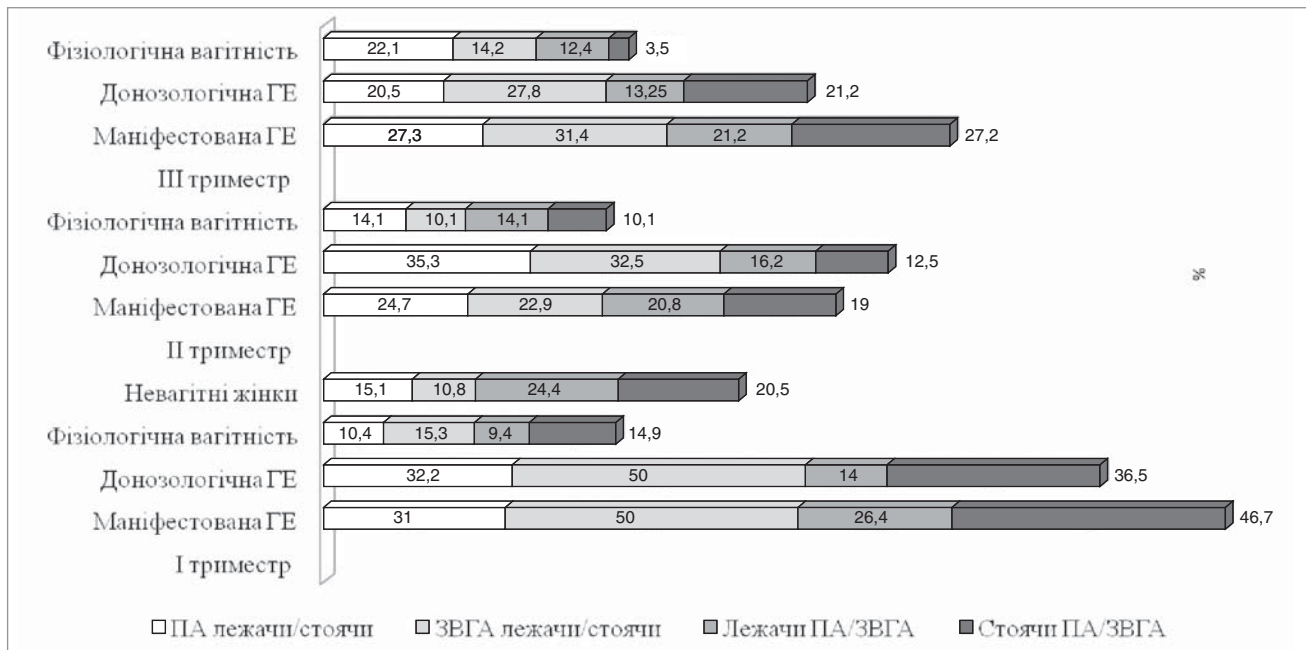
Аналіз позозалежного співвідношення діапазонів даних ЕЗВД у II триместрі по досліджуваних судинах верхніх і нижніх кінцівок за локалізацією по ПА на 1,2±0,1 (відхилення між середніми показниками ЕЗВД – 14,1%) і по ЗВГА на 1,2±0,1, при даних відхилення – 10,1%, вказував на незначну динаміку (збільшення показників для ПА на 3,7% та зменшення для ЗВГА на 4,2%) порівняно з аналогічними результатами, отриманими нами у I триместрі (10,4% та 15,3%).

Різниця між показниками ПА/ЗВГА в горизонтальному положенні у вагітних при фізіологічній вагітності становила 14,1%, тоді як у положенні «стоячи» – 10,1%. При порівнянні середніх показників ЕЗВД по ПА/ЗВГА при гестаційній патології у II триместрі виявлено, що вищезазначений результат у горизонтальному положенні жінки становив 20,8%, а у вертикальному – 19,0%. За результатами позозалежного градієнту за динамікою ЕЗВД у II триместрі вагітності, для ПА позозалежне співвідношення «лежачи-стоячи» становило 1,6±0,2 (відхилення – 35,3%), для ЗВГА – 1,5±0,2 (відхилення – 32,5%).

За динамікою відхилень середніх значень ЕЗВД залежно від регіонів визначення, показник ПА/ЗВГА в положенні «лежачи» становив 16,2%, у вертикальному положенні – 12,5% (рис. 4).

За індивідуалізованими показниками (для ПА та ЗВГА) спостерігалось порівняльне зростання результатів ЕЗВД у II триместрі у вагітних із донозогічно значущою ГЕ щодо аналогічних показників при маніфестованих формах ДЕ. Проте з урахуванням даних позозалежного співвідношення результатів ЕЗВД відзначалася цілком протилежна картина. Можливо, така ситуація пов'язана з ендотеліотропними властивостями призначених лікарських засобів вагітним із маніфестованою ГЕ.

У III триместрі вагітності позозалежне відхилення для ПА визначалося в межах 22,1%, для ЗВГА – 14,2%, що відповідало позозалежному відношенню 1,3±0,1 для ПА та 1,2±0,1 для



Примітки: ЗВГА – задня великоомілкова артерія; ПА – плечова артерія; лежачи / стоячи – поза жінок, в якій виконувалося дослідження.
Рис. 4. Триместрова динаміка відхилень показників ендотелій-залежної вазодилатації у вагітних залежно від умов дослідження

ЗВГА. Під час аналізу результатів міжрегіонального позозалежного відхилення ЕЗВД за показниками ПА/ЗВГА встановлено, що в горизонтальному положенні вагітної зазначений результат був 12,4%, при вертикальному – 3,5%. Позозалежні відхилення в клінічній групі жінок із донозологічною формою ГЕ у III триместрі вагітності знаходилися в межах 20,5% для ПА та 27,8% для ЗВГА, що відповідали позозалежним відношенням $1,25 \pm 0,1$ і $1,4 \pm 0,1$. За динамікою змін середніх показників ЕЗВД залежно від локалізації досліджуваних судин, зокрема, для ПА/ЗВГА, встановлено, що в положенні «лежачи» зазначений показник становив 13,25%, у положенні «стоячи» – 21,2%. Показники відхилення залежно від положення тіла «лежачи/стоячи» становили 27,3% для ПА та 31,4% для ЗВГА. Відношення отриманих показників залежно від зміни пози становили для ПА $1,4 \pm 0,2$, для ЗВГА $1,5 \pm 0,2$. Щодо різниці між показниками ЕЗВД серед вагітних із ПЕ виявлено, що середнє відхилення ПА/ЗВГА в положенні «лежачи» мало значення 21,2%, у положенні «стоячи» – 27,1% (рис. 4).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження виявлені нами зміни реакції судин (ПА та ЗВГА) на оклюзійну пробу (ЕЗВД) з урахуванням положення вагітної (лежачи/стоячи) свідчили про триместрову спрямованість адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності при фізіологічному перебігу

гестаційного процесу. Показники ЕЗВД при донозологічній формі ДЕ у вагітних вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тону, особливо виразна динаміка спостерігалася у III триместрі. У вагітних із маніфестованим перебігом ГЕ визначалися критичні порушення вазорегуляторної функції ендотелію в I та III триместрах. Для визначення виразності порушень вазорегуляторної функції ендотелію, особливо у I триместрі, доцільно використовувати градацію ДЕ за результатами ЕЗВД: при значенні до 3% – ДЕ III ступеня, 4–7% – II ступеня, 8–10% – I ступеня, 10,1–14,9% – сумнівна реакція ендотелій-залежної вазодилатації, а при значенні понад 15% – відсутність ГЕ.

Висновки

Зниження показників ЕЗВД нижче 10% наприкінці I триместру є надійним маркером прогнозування ПЕ.

У жінок із клінічною маніфестацією ГЕ у I та III триместрах вагітності визначалися критичні порушення вазорегуляторної функції ендотелію, тоді як при донозологічній формі ГЕ показники ЕЗВД вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тону.

Оцінка функціонального стану ендотелію за допомогою ЕЗВД з урахуванням антропометричного підходу є адекватним неінва-

живним методом оцінки характеру ендотеліальної функції у вагітних та може використовуватися як ранній тест для адекватної корекції порушень механізмів регуляції судинного

тону з метою профілактики розвитку можливої перинатальної патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коньков Д.Г. Клиническое значение гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков, С. Р. Галич, Г. С. Белкания // З турботою про жінку. — 2013. — № 2. — С. 64—67.
2. Коньков Д.Г. Особливості доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровоплину при гестаційній ендотеліопатії / Д.Г. Коньков // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. — 2014. — С. 182—186.
3. Пат. № 71862 А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В.М., Галич С.Р., Коньков Д.Г.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. — № U 201201377; заявл. 09.02.2012; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14.
4. Пат. № 77984 А Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності / Запорожан В.М., Коньков Д.Г., Галич С.Р., Луцкер О.Л.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. — № U 2012074361; заявл. 19.06.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5.
5. Ali S.M. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.M. Ali, R.A. Khalil // Expert Opinion on Therapeutic Targets. — 2015. — Vol. 19. — P. 1495—1515.
6. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women / Z.B. Tuzcu, E. Asicioglu, M. Sunbul [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2015. — Vol. 213 (533). — P. e531—e537.
7. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? / L. L. Jardim, D.R. Rios, L.O. Perucci [et al.] // Clinica Chimica Acta. — 2015. — Vol. 447. — P. 34—38.
8. Konkov D. The expression of sPECAM-1 and sVCAM-1 in the genesis of gestational endotheliopathy [Electronic resource] / D. Konkov // The abstract book of the 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction, (Rome, Italy. 15—18 March 2017). — Access mode: <http://hr2017.humanreproducacademy.org/abstractbook/pdf/abs5679.pdf>. — Title from screen.
9. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / J.S. Possomato-Vieira, R.A. Khalil // Advances in Pharmacology. — 2016. — Vol. 77. — P. 361—431.
10. Prediction of early and late preeclampsia by flow-mediated dilation of the brachial artery / A.H.F. Brandro, A.A. Evangelista, R.M.F. Martins [et al.] // Radiol Bras. — 2014. — Vol. 47 (4). — P. 206—209.

Сведения об авторах:

Коньков Дмитрий Геннадьевич — д.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Булаченко Ольга Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Таран Оксана Анатольевна — д.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Статья поступила в редакцию 20.08.2017 г.

О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко

Зціджування грудного молока: сучасні методи

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):78-82; doi 10.15574/PP.2017.72.78

Зціджування грудного молока необхідно розглядати як важливий компонент успішної лактації, який забезпечує високий рівень секреції молока та тривале грудне вигодовування дитини, дає змогу жінці впоратися з проблемами лактації. У статті висвітлено сучасні підходи до організації зціджування грудного молока з урахуванням персоніфікованого підходу до пацієнта; подано інформацію про показання до зціджування, техніку і сучасні методи його проведення; показано переваги застосування сучасних молоковідсмоктувачів над ручним зціджуванням. Молоковідсмоктувачі нового покоління Philips Avent, в роботі яких максимально точно імітуються перистальтичні рухи язика дитини під час смоктання, забезпечують високу ефективність зціджування, роблять процес безболісним і комфортним, що сприяє бажанню жінки зберегти лактацію та продовжувати грудне вигодовування в складних ситуаціях.

Ключові слова: діти раннього віку, грудне вигодовування, лактація, зціджування грудного молока, молоковідсмоктувач.

Pumping out of breast milk: contemporary methods

O.G. Shadrin, T.L. Marushko

SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Pumping out of breast milk should be considered as an important component of successful lactation, which provides a high level of milk secretion and prolonged breastfeeding of the baby, allows a woman to cope with lactation problems. The article discusses modern approaches to the organization of pumping out of breast milk taking into account the personified approach to the patient. Information is provided on indications to the pumping out, technology and modern methods of its conduct. The advantages of using modern breast pumps as compared to manual pumping are shown. New generation Philips Avent breast pumps, which accurately simulate peristaltic movement of the baby's tongue during sucking, provide high efficiency of pumping out, make the process painless and comfortable, which contributes to the desire of a woman to maintain lactation and continue breastfeeding in difficult situations.

Key words: infants, breastfeeding, lactation, pumping out of breast milk, breast pump.

Сцеживание грудного молока: современные методы

O.G. Шадрин, Т.Л. Марушко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Сцеживание грудного молока необходимо рассматривать как важный компонент успешной лактации, который обеспечивает высокий уровень секреции молока и длительное грудное вскармливание ребенка, позволяет женщине справиться с проблемами лактации. В статье освещены современные подходы к организации сцеживания грудного молока с учетом персонифицированного подхода к пациенту; предоставлена информация о показаниях к сцеживанию, а также о технике и современных методах его проведения; показаны преимущества применения современных молокоотсосов по сравнению с ручным сцеживанием. Молокоотсосы нового поколения Philips Avent, в работе которых максимально точно имитируются перистальтические движения языка ребенка во время сосания, обеспечивают высокую эффективность сцеживания, делают процесс безболезненным и комфортным, что способствует желанию женщины сохранить лактацию и продолжать грудное вскармливание в сложных ситуациях.

Ключевые слова: дети раннего возраста, грудное вскармливание, лактация, сцеживание грудного молока, молокоотсос.

Безсумнівне значення тривалого грудного вигодовування для формування та збереження здоров'я дитини, її оптимального фізичного та психічного розвитку визначає необхідність широкого впровадження у практичну медицину сучасних технологій ведення лактації та грудного вигодовування [5, 6].

Впровадження глобальної стратегії ВООЗ/ЮНІСЕФ щодо харчування немовлят та дітей молодшого віку, програм підтримки грудного вигодовування МОЗ України та міжнародної ініціативи «Лікарня, доброзичлива до дитини» дало змогу суттєво збільшити поширеність і тривалість грудного годування немовлят в Україні. Так, рівень виключно грудного вигодовування до шести місяців у 2016 р. становив 62,75%, близько 25% дітей продовжували отримувати грудне молоко на другому році життя, понад 30% закладів охорони здоров'я, які надають допомогу матері та дитині, отримали міжнародний статус «Лікарня, доброзичлива до дитини» [3].

Але, як показує аналіз роботи медичних закладів та результати незалежного опитування, впровадження сучасних технологій ведення лактації має певні труднощі [2, 8]. У практичній роботі з матерями, які годують грудьми, медики досить часто не враховують, що існуючі міжнародні та національні рекомендації розроблені для середньостатистичної більшості. Занадто скрупульозне виконання рекомендацій щодо ведення лактації без урахування індивідуальних особливостей знижує ефективність роботи, а в деяких випадках перешкоджає успішному грудному вигодовуванню дитини. Вигодовування новонародженого «за вимогою», достатньо часті та тривалі годування груддю в більш старшому віці, практика виключно грудного вигодовування протягом перших місяців життя, висока активність смоктання дитини, як правило, забезпечують позитивне становлення лактації та рівновагу в системі «рівень секреції молока — потреба

дитини», що виключає необхідність зціджування молока. На жаль, деякі медичні працівники занадто буквально сприймають цю рекомендацію, вважаючи, що потенціальне збільшення секреції може призвести до проблем із лактацією, тому при консультуванні уникають питань зціджування [1, 15].

Недостатня обізнаність та увага медиків до проблем зціджування молока й сучасних можливостей його проведення знижують ефективність консультування жінок, можуть спричинити проблему з молочними залозами, розвиток ускладнень лактації та передчасне припинення грудного вигодовування. Акушерки-гінекологи відмічають, що на практиці число ускладнень лактації не тільки не зменшується, але й має тенденцію до збільшення.

Це обґрунтовує важливість питань, які обговорюються в даній статті.

Відповідно до сучасних технологій, зціджування грудного молока — важливий компонент ведення лактації, який має певні медичні показання, вимагає дотримання правильної техніки виконання та може здійснюватися різними методами (зціджування руками або за допомогою молоковідсмоктувачів).

Показаннями для зціджування грудного молока є такі, як перебування дитини у відділенні (палаті) інтенсивної терапії, тимчасові протипоказання для годування грудьми, захворювання або патологічні стани молочних залоз (мастит, лактостаз, надмірне набухання молочних залоз, тріщини сосків та ін.), прийом жінкою медикаментів, не сумісних із грудним вигодовуванням [9]. Необхідність у зціджуванні грудного молока може виникнути за низької смоктальної активності малюка або в разі відмови дитини від груді. Зціджування після годування груддю зарекомендувало себе як дієвий метод стимуляції лактації в період її становлення або при лактаційних кризах. Якщо жінка працює або навчається, зціджування грудного молока допомагає забезпечити дитину грудним молоком за відсутності мами [4].

Режим зціджування молочних залоз залежить від ситуації. За необхідності регулярного та інтенсивного зціджування рекомендують проводити його з інтервалом 2–3 години. Тривалість маніпуляції має бути не менше 5 хвилин, але й не більше 20–30 хвилин. Слід застерегти жінку від ідеї повністю, «до останньої краплі» зцідити груди, оскільки це неможливо.

Під час консультування в пологовому будинку необхідно надати жінці інформацію

про можливі ситуації, які потребують зціджування грудного молока, ознайомити із сучасними методами його проведення. Слід зазначити, що мистецтво зціджування руками — не такий фізіологічний та природний процес, як годування груддю, в теперішній час рівень навичок зціджування в суспільстві досить низький. За необхідності зціджування багато жінок отримують хибні рекомендації оточуючих і роблять помилки, які загрожують ускладненнями. Тому, відповідно до сучасних технологій ведення лактації, кожна жінка під час перебування в пологовому будинку має освоїти техніку ручного зціджування (для можливості самостійно зцідити молоко в екстреній ситуації). Якщо з тих чи інших причин планується часте та інтенсивне зціджування грудного молока, необхідно продемонструвати жінці сучасні типи молоковідсмоктувачів і навчити техніці їх використання.

Якщо малюк відразу після народження переведений у відділення (палату) інтенсивної терапії, при задовільному стані жінки рекомендують розпочинати зціджування грудного молока у перші 3–6 годин після пологів і проводити його регулярно. Це сприяє ініціації та збереженню лактацію, забезпеченню новонародженого материнським молоком.

Завдяки сучасним ультразвуковим дослідженням виявлено, що в звичайних умовах у процесі секреції молока задіяні не всі дольки молочної залози, а при регулярному та інтенсивному смоктанні або зціджуванні ці неактивні дольки починають функціонувати та включаються в процес лактації, що дає змогу задіяти функціональні резерви молочних залоз [12, 16]. Це обґрунтовує тактику при лактаційних або голодних кризах, які можуть виникнути в будь-якому періоді лактації. Основними рекомендаціями в цих ситуаціях повинні бути збільшення частоти годувань до 10–12 разів на добу, у тому числі нічні годування, в кожне годування — прикладати дитину до обох грудей, а після годування — інтенсивно зціджувати молоко з обох молочних залоз [4].

При організації зціджування грудного молока слід враховувати, що важливою умовою ефективного зціджування є попередня стимуляція окситоцинового рефлексу [9]. В нормі рівень окситоцину (гормону, який регулює роботу м'язового апарату молочних залоз) у крові жінки на початку годування дитини різко підвищується, що забезпечує прилив молока та його виділення. На відміну від грудного годування, при зціджуванні більшість факторів, які

забезпечують підвищення рівня окситоцину (споглядання дитини, думки про неї, її запах і дотик до неї тощо), відсутня, тому для відтворення фізіологічного процесу виділення молока обов'язковою є додаткова стимуляція рефлексу перед початком маніпуляції. Для цього жінка має налаштуватися на зіджування, за можливості необхідно допомогти їй усунути чи зменшити стривоженість, дискомфорт або больові відчуття. Перед зіджуванням рекомендується випити теплий чай або інший напій, зігріти молочну залозу (теплий душ або компрес), зробити легкий масаж молочних залоз.

Дослідження в галузі фізіології лактації показали, що виділення молока з молочних залоз при смоктанні дитини відбувається насамперед за рахунок перистальтичних рухів язика дитини, які забезпечують не тільки стискання молочних синусів між язиком та піднебінням, але й просування молока молочними протоками залози [10, 13]. Відомо, що важливим механізмом смоктання є також створення інтраорального вакууму в ротовій порожнині дитини.

Знання фізіологічних механізмів смоктання визначає сучасні підходи до вибору оптимального методу зіджування грудного молока залежно від конкретної ситуації. Воно може здійснюватися за допомогою ручного зіджування, застосування ручного або електричного молоковідсмоктувача. Під час ручного зіджування ефект виділення молока досягається тільки за рахунок ритмічного стискання молочної залози в області молочних синусів (без створення вакууму). Ручне зіджування має певні переваги — не потребує фінансових витрат, «завжди під рукою», виручає в екстрених ситуаціях. Але, з іншого боку, воно характеризується недостатньою ефективністю, потребує від жінки вміння, значних зусиль і часу на його проведення. Більш патологічних станах молочних залоз значно ускладнює зіджування руками, а досить часто — робить його неможливим. Крім того, під час ручного зіджування можна травмувати та інфікувати тканину молочної залози, а також існує високий ризик контамінації молока бактеріями.

Ручне зіджування рекомендують за необхідності зідти молоко перед годуванням дитини для зменшення набряку ареолярної зони, що дасть змогу малюкові краще присмоктатися, або для зіджування незначної кількості «заднього» молока та змашування ним сосків після годування при лікуванні тріщин.

В усіх інших ситуаціях, які потребують зіджування грудного молока, перевагу слід нада-

вати застосуванню молоковідсмоктувачів, як більш ефективному та комфортному способу, що дає змогу жінці економити зусилля та час, більше відпочивати та приділяти увагу малюку, старшим дітям, чоловіку. Зіджування за допомогою сучасних молоковідсмоктувачів робить процес менш виснажливим, значно зменшує ризик травмування або інфікування молочних залоз, дозволяє ніжно та делікатно зідти молоко при болісних відчуттях у грудях. Важливо, що при зіджуванні молоко відразу потрапляє в пляшечку або контейнер для зберігання, це мінімізує ризик його контамінації бактеріями.

Індивідуальні молоковідсмоктувачі за своїми характеристиками можна поділити на дві основні групи: ручні та електричні.

Ефект виділення молока при застосуванні ручних молоковідсмоктувачів досягається переважно за рахунок створення вакууму, тобто за ефективністю вони поступаються електричним. Але в будь-якому випадку їх використання полегшує процес зіджування, захищає молочну залозу від можливого травмування, забезпечує гігієнічну безпеку зідженого молока. Ручний молоковідсмоктувач можна рекомендувати, якщо в матері немає потреби в частому, повному зіджуванні молока. Також їм слід надавати перевагу за частого зіджування поза межами дому. Ручний молоковідсмоктувач Philips Avent характеризується сучасним дизайном, невагомістю, легкістю та надійністю у використанні.

Серед сучасних молоковідсмоктувачів високою ефективністю відрізняються прилади, які максимально точно імітують фізіологічний процес смоктання дитиною груді матері і при цьому створюють умови для комфортного зіджування. Молоковідсмоктувачі нового покоління Philips Avent оздоблені спеціальною масажною насадкою, що має 5 пелюсток, які ніжно стискають і масажують ареолярну зону молочної залози, подібно до перистальтичних рухів язика дитини при смоктанні [7]. Дизайн цих молоковідсмоктувачів розроблений таким чином, щоб у процесі зіджування жінка мала змогу сидіти вертикально, у розслабленій позі для забезпечення максимального комфорту. Особлива оксамитова текстура накладки молоковідсмоктувачів Philips Avent серії Comfort створює ефект «ніжного дотику», дозволяє жінці отримувати задоволення від процесу зіджування.

Найбільш ефективне та комфортне зіджування грудного молока забезпечують сучасні електричні молоковідсмоктувачі, в роботі яких поєднуються дві дії — ритмічне стискання

і масаж молочної залози, а також створення вакууму за допомогою мікрокомпресора, тобто механізм виділення молока найбільш повно відтворює фізіологічний процес смоктання дитини. Порівняльні дослідження свідчать, що за ефективністю зцідження сучасні індивідуальні електричні молоковідсмоктувачі не поступаються стаціонарним (професійним) приладам [11, 14].

В електричних моделях молоковідсмоктувачів Philips Avent продуманим є також режим роботи — для стимуляції окситоцинового рефлексу при вмиканні прилад починає роботу в режимі легкої стимуляції, потім жінка може обрати одну з трьох швидкостей зцідження. Максимально точна імітація процесу смоктання та створення умов для комфортного зцідження при використанні електричного молоковідсмоктувача Philips Avent забезпечують хороший відтік молока, дають змогу швидко, повністю та безболісно його зцідити, збільшити об'єм лактації при регулярному зцідженні, що мотивує жінку на збереження лактації та продовження грудного вигодовування.

Для можливості вибору моделі, яка найбільше відповідає потребам жінки, Philips Avent пропонує два типи електричних молоковідсмоктувачів серії Comfort:

— одинарний — легкий у використанні, працює як від електромережі, так і на батарейках (тому можна застосовувати поза межами дому, наприклад при організації зцідження грудного молока під час роботи або навчання), дозволяє одночасно годувати малюка однією груддю та зціджувати іншу, що важливо в деяких ситуаціях — мастит, глибокі тріщини сосків, дитина відмовляється смоктати одну грудь через анатомічні особливості та ін.;

— подвійний електричний — дає змогу найбільш ефективно та швидко зцідити молоко одночасно з обох грудей, попереджує втрати грудного молока внаслідок його мимовільного витікання з однієї молочної залози при зціджен-

ванні іншої, за рахунок високої інтенсивності процесу та повноти зцідження сприяє збільшенню секреції молока і є найкращим вибором за потреби стимуляції лактації або вигодовування дитини зцідженим грудним молоком.

Для зручності зберігання і транспортування зцідженого молока Philips Avent випускає спеціальні пакети та контейнери. Застосування контейнерів для зцідженого молока дає змогу матері створити індивідуальний банк грудного молока, тривалий час (до 3–4 місяців) зберігати молоко невеликими порціями в морозильній камері та використовувати для годування малюка в разі необхідності.

Висновки

Для ефективної підтримки високого рівня лактації та попередження проблем із молочними залозами жінки, тривалого грудного вигодовування дитини важливими є обізнаність медичних працівників із питань сучасних технологій зцідження грудного молока, своєчасне та кваліфіковане консультування матері, яка годує груддю, надання їй практичної допомоги у виборі оптимального методу та режиму, навчання техніці зцідження.

Зцідження за допомогою сучасних молоковідсмоктувачів має суттєві переваги над ручним зцідженням, характеризується високою ефективністю та комфортністю, мінімізує ризик травмування молочних залоз і контамінації грудного молока бактеріями.

Молоковідсмоктувачі нового покоління Philips Avent максимально точно імітують перистальтичні рухи дитини під час смоктання. Це забезпечує хороший відтік молока із грудей, скорочує час зцідження, робить процес безболісним та комфортним, що підтримує у жінки бажання зберегти лактацію та продовжувати грудне вигодовування в складних ситуаціях.

Стаття підготовлена за сприяння Philips Avent.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кормление грудных детей: программа по разработке политики в области питания / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген, 2003.
2. Линник С.О. Впровадження сучасних принципів грудного вигодовування дітей в Україні. Україна / С.О. Линник, О.О. Дудіна, А.В. Терещенко // Україна. Здоров'я нації. — 2013. — № 1 (25). — С. 7—13.
3. Мешкова О.М. Аналіз розвитку Розширеної Ініціативи «Лікарня, доброзичлива до дитини» в Україні за 2016 рік [Електронний ресурс] / О.М. Мешкова, Л.В. Романенко, Н.Т. Муравйова. — 2017. — 12 квітень. — Режим доступу: <http://www.kdm-idd.org.ua>. — Назва з екрана.
4. Моїсеєнко Р.О. Організація роботи по «Програмі підтримки грудного вигодовування» в дитячих амбулаторно-поліклінічних закладах України / Р.О. Моїсеєнко, В.Б. Педан // Современная педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 3—7.
5. Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною: наказ МОЗ України від 04.04.2005 р. № 152 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/_doc2.nsf/link1/MOZ4354.html. — Назва з екрана.
6. Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: наказ МОЗ України

- від 20.03.2008 р. № 149 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://ua-info.biz/legal/basedw/ua-emmae>. — Назва з екрана.
7. Професіонали обирають найкраще. Допомагаємо мамам годувати груддю довше // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2017. — № 3 (25). — С. 114—116.
 8. Результати незалежного моніторингу стану грудного вскармлення дітей, проживаючих в г. Харькове / Л.Я. Барская, Т.В. Фролова, О.В. Охупкина [та ін.] // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2016. — № 1. — С. 5—6.
 9. Сучасне ведення лактації та грудного вигодовування: навчальний посібник / Є.Є. Шунько, Л.І. Тутченко, О. Костюк, Т.Л. Марушко. — Київ, 2002. — С. 152.
 10. 4D ultrasound of tongue movements during breastfeeding — would the findings lead to prenatal studies? / J. Deng, P. Burton, D. McDonald [et al.] — Abstract P23.04 Presented at the 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Los Angeles, USA, 18—22 September 2011.
 11. Breast pump design and milk production: A randomized control trial / P.M. Burton, K. Kennedy, J. Ahluwalia [et al.] // Poster presentation at the American Academy of Pediatrics National Conference & Exhibition, October 2010.
 12. Going J.J. Escaping from Flatland: Clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions / J.J. Going, D.F. Moffat // J. Pathol. — 2004. — Vol. 203. — P. 538—544.
 13. Monaci G. Ultrasound videoanalysis for understanding infant breastfeeding. 2011 / G. Monaci, M. Woolridge // 18th IEEE International Conference on Image Processing: 1765—1768, September, 2011. — Doi: 10.1109/ICIP.2011.6115802.
 14. Randomized study comparing the efficacy of a novel manual breast pump with a mini-electric breast pump in mothers of term infants / M. Fewtrell, P. Lucas, S. Collier, A. Lucas // J. Hum. Lact. — 2001. — Vol. 17. — P. 126—131.
 15. Seminar the Baby Friendly Hospital Initiative in Industrialized Countries. — WHO/UNICEF. Barcelona, 2004. — 58 p.
 16. Threedimensional ultrasound imaging of mammary duct in lactating women: A feasibility study / M.J. Gooding, J. Finlay, J.A. Shipley [et al.] // J. Ultrasound Med. — 2010. — Vol. 29. — P. 95—103.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — д.мед.н., проф., руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.
Марушко Татьяна Лемаровна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.
 Статья поступила в редакцию 11.08.2017 г.

НОВОСТИ

В Сингапуре напечатали на 3D-принтере новый тип искусственной человеческой кожи

Исследователи из Сингапура разработали новый метод биопечати искусственной кожи с пигментацией.

Этот метод может привести к созданию кожи с реалистичной пигментацией, как у человека, сообщает сайт 3ders.org.

Сейчас искусственная кожа имеет несколько недостатков. Такой коже не хватает сложных функций, таких как пигментация, потовые железы или волосяные фолликулы, и поэтому кожа не выглядит и не ведет себя как настоящая. Это проблема для использования кожных трансплантатов на людях.

Исследователи из Сингапурского института технологии производства и Сингапурского центра 3D-печати использовали трехмерную печать для контроля распределения меланина — кожного пигмента. В результате получается кожа, которая больше похожа на человеческую, чем когда-либо.

Секрет, по мнению исследователей, заключается в использовании не менее трех различных типов клеток кожи — кератиноцитов, меланоцитов и фибробластов — при использовании подхода к биопечати, который состоит из двух отдельных этапов.

Сначала происходит изготовление иерархических пористых структур на основе коллагена. Затем кератиноциты и меланоциты наносят на заранее определен-

ные позиции поверх этих конструкций кожи. Вместе эти две стадии приводят к созданию 3D-пигментированных конструкций кожи человека, и исследователи обнаружили, что они могут более точно распределять живые клетки с использованием этого подхода.

«Когда мы сравнили 3D-чипсеты с биотрансляцией с теми, которые были сделаны с использованием метода ручного литья, мы обнаружили два отличия между двумя подходами к изготовлению. Первым из этих различий было распределение клеток поверх кожных областей, а второе — микроструктуры внутри областей кожи», — объясняет ведущий автор исследования Вэй Лонг.

По мнению исследователей из Сингапура, новый способ создания кожи может позволить хирургам восстанавливать раны с высоким уровнем визуальной тонкости. Новый метод также может быть использован для создания структур кожи для тестирования на наркотики и исследований клеточной биологии, среди прочего.

Ранее сообщалось, что китайские ученые с использованием технологии 3D-биопечати произвели «живую» искусственную костную ткань, которая может стимулировать рост новых клеток. Такую кость уже пересадили животному и она прижилась.

<https://nv.ua/techno/innovations/v-sinhapure-na-pechatali-na-3d-printere-novuj-tip-iskusstvennoj-che-lovesheskoj-kozhi-2447694.html>

PHILIPS

AVENT

Товари для мам і малюків

Здоровий початок – здорове майбутнє!

Подвійний електричний молоковідсмоктувач Comfort

Philips Avent покликаний допомагати жінкам годувати грудьми якомога довше, оскільки доведено, що грудне молоко є життєво важливим для здорового розвитку малюка

Розробка продуктів на основі досліджень. Ми співпрацюємо з провідними вченими та експертами у галузі охорони здоров'я вже більше 30 років і проводимо дослідження за участю більш ніж 15 000 матерів по всьому світу.

Що робить цей молоковідсмоктувач унікальним? Нещодавні дослідження підтвердили зв'язок між комфортом жінки та потоком молока. Чим вищий рівень комфорту жінки, тим більший об'єм молока. Незалежне дослідження також підтверджує, що малюки поєднують перистальтичні рухи язика зі смоктальною активністю для збільшення сили відсмоктування молока. Молоковідсмоктувач серії Comfort від Philips Avent створений на основі саме цих даних.



Зцідження у зручному положенні

Молоковідсмоктувач має унікальний дизайн, завдяки чому жінка може обрати зручне положення для зцідження, без необхідності нахилитися вперед. Це допомагає жінкам відчувати себе більш комфортно і, як наслідок, зціджувати більше молока.

91% матерів погодилися з тим, що комфорт під час зцідження має важливе значення для гарного потоку молока.*



Клінічно підтверджена ефективність

Молоковідсмоктувач відтворює фізіологічний процес смоктання дитини та базується на поєднанні компресії (стискання) молочної залози та делікатного ефекту всмоктування. Масажна насадка з м'якими пелюстками, яка делікатно стискає груди, імітує процес смоктання грудей малюком, стимулюючи притік молока. Ця інноваційна насадка має бархатисту текстуру і лишає відчуття тепла на грудях, допомагаючи матерям розслабитися під час зцідження. Змінна насадка запобігає протіканню молока та сприяє гігієні. Крім того, одночасне зцідження з обох грудей виявилось більш ефективним та підвищило здатність продукувати грудне молоко**

86% матерів були (дуже) задоволені ефективністю молоковідсмоктувача.*



Можливість вибору оптимального режиму

Молоковідсмоктувач починає роботу у режимі делікатної стимуляції. Потім жінка може обрати один з 3 варіантів налаштування, щоб зробити зцідження максимально комфортним та ефективним для себе. З батарейками легко використовувати в дорозі.

96% матерів погодилися з тим, що налаштування молоковідсмоктувача прості у використанні.*

*Незалежне локальне опитування серед 76 мам у США, серпень 2012

**Рандомізоване контрольоване дослідження для порівняння методів зцідження молока після передчасних пологів. Jones et al ADC 2001;85:F91

**Ю.Г. Антипкін, С.Ю. Матвеева, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин,
Т.В. Кондратенкова, О.А. Смірнова**

Сучасні погляди на пилково-харчовий синдром

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):84-88; doi 10.15574/PP.2017.72.84

Наведено особливості сенсibiliзації до первинних та перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів, перелік білків-алергенів, які беруть участь у реакціях перехресту. Визначення сенсibiliзації до конкретного алергену рослинного продукту та введення в клінічну практику компонентної діагностики дає змогу спрогнозувати достовірність виникнення симптомів алергії, можливість виникнення перехресних реакцій та ризику їх розвитку, призначити оптимальні елімінаційні заходи, підвищити ефективність алерген-специфічної імунотерапії.

Ключові слова: поліноз, перехресна харчова алергія, молекулярна діагностика, білки-алергени, діти.

Modern views on pollen-food syndrome

Yu.G. Antypkin, S.Yu. Matveeva, T.R. Umanets, V.F. Lapshyn, T.V. Kondratenkova, O.A. Smirnova

SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article presents the features of sensitization to primary and cross-reactive components of plant allergens, a list of allergen proteins, the most often involved in the reactions of cross-reactivity. The determination of sensitization to the specific plant allergen and the introduction into clinical practice of a diagnostic component offer the opportunity to predict the probability of developing allergy symptoms, the occurrence of cross-reactions, the risk of their development, to designate optimal elimination measures, and to increase the efficiency of allergen-specific immunotherapy.

Key words: pollinosis, cross-reactivity food allergy, molecular diagnostic, allergen proteins, children.

Современные взгляды на пыльцево-пищевой синдром

Ю.Г. Антипкин, С.Ю. Матвеева, Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин, Т.В. Кондратенкова, Е.А. Смирнова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Рассмотрены особенности сенсibilизации к первичным и перекрестно-реагирующим компонентам аллергенов растительного происхождения, перечень белков-аллергенов, принимающих участие в перекрестных реакциях. Определение сенсibilизации к конкретному аллергену растительного происхождения и введение в клиническую практику компонентной диагностики позволяет спрогнозировать вероятность развития симптомов аллергии, возникновения перекрестных реакций, риск их развития, назначить оптимальные элиминационные мероприятия, повысить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии.

Ключевые слова: полиноз, перекрестная пищевая аллергия, молекулярная диагностика, белки-аллергены, дети.

Алергічна патологія є глобальною медико-соціальною проблемою у всьому світі, поширеність якої з кожним роком зростає [6]. За даними світових досліджень, за останні роки вона набула характеру пандемії. Реєструється значна кількість сезонних загострень, які розвиваються внаслідок сенсibilізації організму до пилку рослин — полінозу (П) [6, 7].

Серед загальної кількості дітей, які страждають на алергічну патологію, 26% становлять хворі на П, який не відноситься до числа захворювань, що впливають на тривалість життя, показники смертності, але істотно погіршує якість життя пацієнтів [11]. Приєднання пилкової сенсibilізації обтяжує перебіг алергічних захворювань (бронхіальної астми, атопічного дерматиту) [2]. За даними С.М. Недельської та співавторів, поширеність П серед дитячого населення України досягає 10% [12]. Хлопчики хворіють частіше за дівчат (за статистичними даними, хлопці становлять 60% та дівчата — 40%) [9]. За світовими даними, первинна маніфестація П спостерігається у віці 3–9 років [9, 22].

Поліноз (від англ. *pollen* — пилок) — це алергічне захворювання, яке викликане пилом рослин та характеризується гострими запальни-

ми змінами у слизових оболонках, головним чином дихальних шляхів та очей. Захворювання має чітко повторювану сезонність, яка збігається з періодом цвітіння деяких рослин [7, 22].

Виникнення П обумовлене взаємодією екзогенних та ендогенних провокуючих факторів, серед яких особливе місце посідають спадкова схильність, кліматично-географічні особливості цвітіння рослин у регіоні [7]. Етіологічна структура пилкової сенсibilізації характеризується суттєвими регіональними відмінностями. Це також пояснюється тим, що практично кожен регіон має відмінний рослинний покрив. Окрім цього, на антигенну структуру аероалергенів значною мірою впливають промислові викиди в повітря. Саме тому навіть у межах одного регіону при однаковій концентрації алергенів у повітрі симптоми П частіше виникають у мешканців міст, аніж сіл, де забруднення навколишнього середовища значно менше [6, 7]. Захворюваність на П серед міських мешканців у 4–6 разів вища, ніж серед сільських [8]. Унаслідок широкої пропаганди здорового способу життя зростає частка рослинних продуктів у раціоні людини, незважаючи на те, що овочі та фрукти здатні викликати широкий

спектр алергічних реакцій, у тому числі анафілактичних [11, 19, 22].

Вивчення питань формування пилкової сенсibiliзації, етіологічна діагностика, специфічна терапія та профілактика П неможливі без вивчення питань екології пилку, в межах яких розглядаються продукція і транспорт пилкових зерен [5]. Завдяки аеропалінологічним дослідженням виявлено зв'язок між захворюваністю на П та концентрацією пилку рослин в атмосфері. Інформація про склад та концентрацію пилку у повітряному басейні міст дає змогу поліпшити діагностику алергічних захворювань цієї групи, планувати комплекс профілактичних та лікувальних заходів і скоротити кількість загострень хвороби. Такі дані актуальні і для самих пацієнтів.

Причиною виникнення П є пилок рослин. Перший пік захворюваності на П весняний. викликаний пилом дерев (з квітня до кінця травня). Серед дерев вираженою алергічною активністю володіють береза, вільха, ліщина, клен, ясен, платан. Другий, весняно-літній, підйом захворюваності викликає цвітіння злаків із початку червня до кінця липня. Найбільшою алергічною активністю володіють тимофіївка, костриця, їжа збірна, пирій, райграс, лисохвіст. Третя хвиля (липень-вересень) пов'язана з пилом бур'янів (амброзія, полин, цикламена, лобода). Таким чином, для П характерна сезонність, пов'язана з періодом цвітіння тих чи інших рослин [7]. Тому при вивченні П особливе значення приділяється його географічній епідеміології, яка розкриває регіональні особливості етіології, поширеності, часу загострення хвороби [21]. Всесвітнє потепління призвело до збільшення тривалості полінації рослин, зростання середньорічної концентрації аероалергенів у повітрі та характеризується сезонними коливаннями й регіональними відмінностями. Погодні умови взимку та ранньою весною впливають на середню тривалість сезону цвітіння та відповідно на загальний цілорічний рівень аероалергенів [6].

Поліноз має різні прояви клінічної маніфестації, серед яких переважають респіраторні (алергічний риніт / ринокон'юнктивіт та/або бронхіальна астма) [17]. За світовими даними, у 30–60% хворих П поєднується з харчовою алергією (ХА) на продукти рослинного походження (фрукти, овочі, горіхи). При цьому в основі формування ХА лежить перехресна реактивність між спорідненими молекулами пилку та рослинних харчових алергенів [13].

З позицій сучасної алергології та клінічної імунології ХА розглядається як зумовлений імунологічними механізмами клінічний прояв гіперчутливості організму після надходження харчових алергенів до харчового тракту [9].

За даними, отриманими в ході дослідження «Alergologica 2005», саме свіжі фрукти відповідальні за третину всіх реакцій, пов'язаних із ХА, тоді як овочі — тільки за 7% із них [21]. Проблема пилково-харчового синдрому у дітей набуває значущості через формування системного алергічного запалення із залученням не тільки слизових оболонок кон'юнктиви, респіраторного тракту та шкіри, але й слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що негативно впливає на клінічний перебіг хвороби, погіршує результати лікування і прогноз захворювання.

За сучасними даними, в останні роки П усе частіше поєднується з перехресною харчовою алергією (ПХА). Актуальність теми поєднання П та ПХА підтверджується статистичними даними, що для 40–70% хворих на П властива наявність ХА [11]. Вона може бути представлена різними клінічними симптомами (табл. 1) [3].

Найтяжчим проявом ХА є анафілактичний шок. Серед симптомів анафілаксії на перший план виходять шкірні прояви (84%), кардіо-скулярні (72%), респіраторні (68%). До більш рідкісних клінічних проявів відносяться зміни з боку кровоносної, сечовидільної та нейроендокринної систем та ін. Найбільш типовими шкірними проявами ХА є кропив'янка, оральний алергічний синдром (ОАС), при якому спостерігається свербіж, поколювання, набряк губ, можливий набряк язика, піднебіння, глотки, які можуть супроводжуватися ангіонабряком легкого або середнього ступеня тяжкості,

Таблиця 1

Клінічні прояви харчової алергії

Рівень ураження	Клінічні прояви
Системні реакції	Анафілактичний, анафілактоїдний шок, генералізована кропив'янка, ангіоневротичний набряк
Дихальна система	Кашель, напади задухи, риніт, ринокон'юнктивіт
Очі	Сльозотеча, свербіж та гіперемія кон'юнктиви
Шлунково-кишковий тракт	Оральний алергічний синдром, периоральний дерматит, хейліт, еозинофільний езофагіт, алергічний гастрит, алергічний ентероколіт, проктит, анорексія, закрепи або діарея
Шкірні прояви	Свербіж шкіри, атопічний дерматит, герпетиформний дерматит, уртикарний та неуртикарний висип, ангіонабряк
Центральна нервова система	Мігрень

а також атопічний дерматит. ОАС є обумовленим гомологічними термолабільними протеїнами свіжих фруктів, овочів та пилку рослин. Алергічна реакція до фруктів і овочів може бути істинною або перехресною, коли причинним алергеном є пилок рослин [22].

Перехресні реакції між харчовими алергенами та пилом рослин обумовлені загальними антигенними детермінантами, що містяться у складі цих алергенів [8, 11, 21]. При цьому під перехресною алергічною реакцією розуміють той факт, що людина патологічно реагує не тільки на алергени однакового походження. Причина полягає в тому, що і в інших джерелах зустрічаються аналогічні за своїм складом дуже подібні алергени. Вони можуть уразити одну і ту ж або навіть іншу систему органів, з якими контактували різні за походженням, але подібні за антигенним складом алергени, зокрема рослинний пилок та відповідні фрукти/овочі (табл. 2) [11]. Для достовірного виникнення перехресної реакції достатньо 70% ідентичності амінокислотної послідовності в білках алергенів [13]. Перехресні реакції існують не тільки між пилковими алергенами, але і між пилом та плодами, листям, стеблами рослин — як усередині одного виду, так і серед рослин різних видів. Саме тому у хворих на П симптоми захворювання можуть проявлятися в будь-яку пору року, внаслідок вживання в їжу горіхів, меду, яблук та ін. [13]. Серед ХА тваринного походження також можливий розвиток перехресних реакцій.

Останнім часом в алергології активно використовується метод молекулярної алергодіагностики (або компонентної алергодіагностики).

Таблиця 2

Перехресна пилова та харчова алергія

Алергія до пилку	Продукти харчування
Берези, вільхи, ліщини	Лісові горіхи, мигдаль, яблука, груші, вишні, абрикоси, персики, ківі, селера, картопля, авокадо, сливи, банани
Полину	Селера, фенхель, пастернак, аніс, кріп, червоний перець, коріандр, кмин, ромашка, насіння, напої з використанням полину, соняшник
Соняшника	Олія, халва, майонез, гірчиця, маргаринові суміші
Амброзії	Диня, банан, мед, кавун, насіння соняшнику, огірок, гібіскус, чай з ромашкою, артишок, перець
Злакових рослин	Томати, диня, земляний горіх, зерно, соя, пиво, квас
Усі види пилку	Мед

Це дає змогу зрозуміти, наскільки специфічна алергічна реакція до конкретного алергену або місце має контакт з гомологічним елементом, який належить до того ж білкового сімейства [10]. Від цього залежить інтенсивність алергічної реакції. Молекулярна діагностика дає можливість визначити характер і причини перехресної реактивності. Походження алергії з'ясовується на рівні компоненту. Кожен рослинний продукт може містити кілька різних алергенів [10, 13], які мають різноманітні фізико-хімічні характеристики і значною мірою визначають клінічні прояви алергії. Так, з кислото- і термолабільними протеїнами звичайно пов'язується розвиток ОАС, при цьому кислото- і термостабільні протеїни індують значно ширший спектр клінічних реакцій: від ОАС до загрозливого для життя анафілактичного шоку [10, 16].

Ряд рослинних алергенів може бути основою для перехресних імунологічних реакцій з гомологічними білками інших рослин. Ідентифікація алергену може допомогти попередити ті чи інші потенційно небезпечні реакції, пов'язані з перехресним реагуванням. Наявність сенсibilізації *in vitro* не завжди відображає можливість клінічних маніфестацій алергічної патології [10, 16]. Рослинні білки накопичуються в певних ділянках рослин. При цьому концентрація алергену значною мірою залежить від сорту, зрілості плода, впливу численних природних і штучних зовнішніх факторів [10, 16]. Виявлення клінічно значущого алергену в будь-якому продукті рослинного походження може сприяти оптимізації елімінаційної дієти [15].

Харчові алергени поділені на дві групи: тваринного та рослинного походження. За сучасними даними, 10 родин наявні як у пилку, так і в продуктах рослинного походження. 65% рослинних харчових алергенів належать до 4 родин, з яких 27 ідентифіковані: полькальцини, проламіни, гомологи *Betv1* — патогенезасоційована родина білків, профіліни. Найбільше значення мають проламіни, профіліни та гомологи *Betv1* у розвитку перехресних реакцій між пилом та харчовими АГ.

Суперродина проламінів включає в себе: 3 основні групи АГ — білки — неспецифічні переносники ліпідів (nsLTPs), 2-S альбуміни, інгібітори трипсину та β -амілази. Усі вони містять цистеїн та стійкі до термічної обробки і ферментів протеолізу [28]. nsLTPs частіше викликають розвиток системних реакцій, іноді — симптоми ОАС. Ці білки містяться в багатьох

Таблиця 3

Представники алергенів різних білкових родин

Родина білків	Алерген
Білки-неспецифічні переносники ліпідів (nsLTP)	Ліщина (Cora 8), платан (Plaa 3, Plaor 3), амброзія (Amba 6), полин (Artv 3), соняшник (Hela 3), злаки (Tria14, Zeam 14), арахіс (Arah 9, Arah 16, Arah 17), селера (Apig 2), волоський горіх (Jugr 3), кабачки (Brao 3), морква (Dauc 3), томат (Lyce 3), апельсин (Cits 3), родина розоцвітих (Mald 3, Pruar 3, Pruav 3, Prud 3, Prup 3, Pyrc 3), латекс (Hevb 12)
Захисні білки	2S-альбуміни: арахіс (Arah 2, Arah 6, Arah 7, Bere 1); 7S-альбуміни: Arah 1, Glym 5; 11S — альбуміни — Arah 3, Glym 6, Cora 9; гліадини — Tria 19
Патогенез-асоційована родина білків (PR-10) — гомологи Betv1	Береза (Betv 1), вільха (Alng 1), бук (Fags 1), дуб (Quea 1), каштан (Cass 1), арахіс (Arah 8), томат (Lyce 4), селера (Apig 1), морква (Dauc 1), полуниця (Fraa 1), розоцвіті (Mald 1, Prup 1, Pyrc 1, Pruar 1, Pruav 1), ківі (Actc 8, Actd 8)
Профіліни	Береза (Betv 2), ліщина (Cora 2), амброзія (Amba 8), полин (Artv 4), соняшник (Hela 2), злаки (Horv 12, Orys 12, Tria 12, Phlp 12, Zeam 12), олива (Olee 2), солодкий перець (Cara 2), морква (Dauc 4), бобові (Arah 5, Glym 3), селера (Apig 4), томат (Lyce 1), картопля (Solat 8), диня (Cust 2), розоцвіті (Mald 4, Prup 4, Pyrc 4), виноград (Vitv 4), апельсин (Cits 2), ананас (Anac 1), банан (Musa 1), латекс (Hevb 8)
Кальцій-зв'язуючі білки — полькальцини	Береза (Betv 3, Betv 4), вільха (Alng 4), олива (Olee 3, Olee 8), кипарис (Cupa 4), тимофіївка (Phlp 7), постениця (Parj 4), амброзія (Amba 9, Amba 10), полин (Artv 5)
Білки з перехресно-реактивними вуглеводними детермінантами	Платан (Plaa 2), олива (Olee 1), кипарис (Cupa 1), кедр (Cryj 1), тимофіївка (Phlp 1, Phlp 4), пальчатник (Cynd 1), райграс (Lolp 1, Lolp 4), ананас (Anac 2), бобові (Arah 1)

рослинних продуктах [16, 18], можуть викликати сенсibilізацію людини через подразнення ШКТ чи респіраторного тракту [25].

Гомологи Betv1 — патогенез-асоційована родина білків (PR-10) виявлені в рослинній їжі і являють одну з найбільш вивчених асоціацій [20, 26, 33]. Вони термічно не стабільні, схильні до ферментації. Тому основними проявами з боку ШКТ є ОАС [19].

Профіліни зустрічаються у всіх еукаріотичних клітинах. Існують важливі гомологи між профілінами деяких видів пилку та рослинної їжі. Такі молекули малостійкі до дії шлункового соку, тому прояви обмежені симптомами з боку слизової оболонки порожнини рота [12]. Проте зустрічаються повідомлення про розвиток системних реакцій [24].

Полькальцини — кальцій-зв'язуючі білки — містяться у складі бур'янів, дерев, трав, мають високу перехресну реактивність, клінічна значущість сенсibilізації полькальцинів сильно залежить від географічних факторів та їх впливу.

Останніми роками у складі специфічних алергенів можна виділити найбільш активні білкові компоненти, які викликають синтез IgE антитіл і розвиток клінічних симптомів алергічних захворювань, — це рекомбінантні алергени. Молекули отримані методом генної інженерії та виділені з алергенного екстракту. Їх використання надає дослідникам важливу інформацію про тригерні стимули на молекулярному рівні. Визначення сенсibilізації до конкретного алергену рослинного продукту стало можливим завдяки досягненням в області молекулярної біології — введення в клінічну

практику компонентної діагностики [10]. Це дає змогу спрогнозувати достовірність виникнення симптомів алергії, можливість перехресних реакцій та ризику їх розвитку, призначити оптимальні елімінаційні заходи, підвищити ефективність алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).

Дослідження реактивності до рекомбінантних алергенів дає можливість вивчати більш складні популяційні явища, такі як географічні відмінності в IgE-опосередкованій чутливості, перехресні реакції між різними алергенами. Виявлення маркерів для перехресної реактивності надає цінну інформацію щодо можливої чутливості до різних джерел алергенів [16].

Сучасна терапія лікування П передбачає комплексний підхід: елімінаційна дієта, фармакотерапія, АСІТ. Головним патогенетичним методом лікування, який в наш час є єдиним заходом, що здатний змінити природний перебіг П та ПХА, є АСІТ, рекомендована дітям із 5 років (можливе призначення з 3 років). Цей метод лікування передбачає введення зростаючих доз причинного алергену.

АСІТ найбільш ефективна на ранніх стадіях хвороби і при терміні проведення 3–5 років, що сприяє тривалій ремісії П та ПХА, зниженню ризику формування бронхіальної астми [1]. Призначення АСІТ не тільки клінічно поліпшує перебіг П, але й зменшує економічні витрати на лікування [4].

Висновки

У 30–60% хворих П поєднується з ХА на продукти рослинного походження (фрукти, овочі, горіхи). При цьому в основі формуван-

ня ХА лежить перехресна реактивність між спорідненими молекулами пилку та рослинних харчових алергенів і має різні клінічні прояви (від легкого перебігу захворювання до розвитку анафілаксії).

Ідентифікація алергену може допомогти попередити ті чи інші потенційно небезпечні реакції,

пов'язані з перехресним реагуванням. Введення в клінічну практику компонентної діагностики дає змогу спрогнозувати достовірність виникнення симптомів алергії, можливість перехресних реакцій та ризику їх розвитку, призначити оптимальні елімінаційні заходи, підвищити ефективність алерген-специфічної імунотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і терапії / О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Л.В. Бондаренко [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2015. — № 1 (80). — С. 26—36.
2. Алешина Р.М. Пыльцевая аллергия: клинико-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия / Р.М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — С. 4—9.
3. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 640 с.
4. Важкі форми полінозу у дітей: поширеність, структура, фактори ризику, лікування / В.В. Головка. — Новосибирск, 2004. — 107 с.
5. Головка В.В. Экологические аспекты аэропаллинологии: аналитический обзор / В.В. Головка. — Новосибирск, 2004. — 107 с.
6. Динаміка структури сенсibilізації до пилку серед дитячого населення Львівської області протягом 20-тирічного спостереження / Л.В. Беш, С.З. Новікевич, О.І. Задворна [та ін.] // Здоров'я дитини. — 2014. — № 7 (58). — С. 37—42.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник. — 4-е изд., доп. — Киев, 2010. — 464 с.
8. Комплексне обстеження хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією та без неї / Д.Д. Заболотна, О.О. Наумова, І.В. Гогунська [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2014. — № 5. — С. 6—15.
9. Лечение аллергических болезней у детей / под ред. И.И. Балаболкина. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 352 с.
10. Наумова О.О. Перехресна харчова алергія у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом / О.О. Наумова // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2015. — № 2. — С. 59—72.
11. Наумова О.О. Прогностичне значення визначення сенсibilізації до білків-переносників ліпідів у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом / О.О. Наумова // Патологія. — 2015. — № 2 (34). — С. 110—113.
12. Недельська С.М. Сезонна алергія в м. Запоріжжя: взаємозв'язки клініко-імунологічних змін і аеробіологічної ситуації / С.М. Недельська, Д.О. Ярцева, О.Д. Кузнєцова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № 7 (36). — С. 32—36.
13. Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности / Т.А. Евдокимова, Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12, № 2. — С. 6—11.
14. Педіатрія: національний підручник / у 2 т. Т. 1 / за ред. професора В.В. Березного. — Київ, 2013. — 1040 с.
15. Allergens are distributed into few proteins families and possess a restricted number of biochemical functions / C. Radauer [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121. — P. 847—852.
16. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods / M. Fernandes-Rivas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 118 (2). — P. 481—488.
17. Bousquet J. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic Rhinitis and Its Impact on asthma / J. Bousquet, P. Van Cauwenberge, P. Khaltaev // J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 108. — P. 147—334.
18. Breiteneder H. Molecular properties of food allergens / H. Breiteneder, E.N. Mills // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115. — P. 14—23.
19. Breiteneder H. Plant food allergens — structural and functional aspects of allergenicity / H. Breiteneder, E.N. Mills // Biotech adv. — 2005. — Vol. 23. — P. 395—399.
20. Breiteneder H. A classification of plant food allergens / H. Breiteneder, C.A. Radauer // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113. — P. 821—830.
21. Caballero Martinez F. Alergologica 2005. Methodological Aspects and Sample Characteristics of the Study / F. Caballero Martinez // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 19, Suppl. 2. — P. 2—6.
22. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods / R. Asero, G. Mistrello, D. Roncarolo [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 112. — P. 427—432.
23. Ebner C. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin) / C. Ebner // J. Allergy Clin. Immunol. — 1995. — Vol. 95. — P. 962—969.
24. Fah J. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin / J. Fah, B. Wuthrich, S. Vieths // Clin. Exp. Allergy. — 1995. — Vol. 25. — P. 1002—1018.
25. Food allergy: a practice parameter update / H.A. Sampson [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2014. — Vol. 134. — P. 1016—1025.
26. From pollinosis to digestive allergy / J. Bartra, J. Sastre, A del Cuvillo [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 19 (1). — P. 3—10.
27. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patient with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results / E.A. Pastorello [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 109 (3). — P. 563—570.
28. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy / R. Sanchez-Monge [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 103. — P. 514—529.
29. Panallergens and their impacts on the allergic patient [Electronic resource] / M. Hauser, A. Roulias, F. Ferreira., M. Egger // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. — 2010. — Access mode : <http://www.aacijournal.com/content/6/1/1>. — Title from screen..
30. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States / J. Maspero, B.W. Lee, C.H. Katelaris [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2012. — Vol. 42. — P. 1684—1696.
31. Survey of physicians' approach to food allergy, Part 1: Prevalence and manifestations / N.V. Cruz [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. — 2007. — Vol. 99. — P. 325—333.
32. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens / E. Govaere [et al.] // Pediatric allergy and immunology. — 2007. — Vol. 18, № 8. — P. 671—679.
33. Vieths S. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen / S. Vieths, S. Scheurer, B. Ballmer-Weber // Ann. NY Acad Sci. — 2002. — Vol. 964. — P. 47—68.

Сведения об авторах:

Антипкин Юрий Геннадьевич — академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; (044) 483-80-67.

Матвеева Светлана Юрьевна — мл.н.с. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 489-10-56.

Уманец Татьяна Рудольфовна — д.м.н., гл.н.с. ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; (044) 483-90-94

Лапшин Владимир Федорович — д.мед.н., проф., зам. директора по научно-лечебной работе ГУ «ИПАГ НАМН Украины», гл. специалист МЗ Украины по специальности «Детская пульмонология». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; (044) 483-62-16.

Кондратенкова Татьяна Владимировна — мл.н.с. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 489-10-56

Смирнова Елена Анатольевна — ст.н.с. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 489-10-56

Статья поступила в редакцию 01.08.2017 г.

УДК 616-018.2-007.17-053.2:576.8-097+612.014

О.А. Ошлянська¹, В.М. Вовк²

Особенности гуморального местного иммунитета у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

¹ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», м. Київ

²ТОВ «ДМЦ «Добробут», м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):89-94; doi 10.15574/PP.2017.72.89

Мета — дослідити окремі показники місцевого гуморального імунітету в дітей з недифференційованою дисплазією сполучної тканини та без неї у зіставленні з клінічними особливостями.

Пацієнти та методи. Проведено оцінку клінічного стану та результатів імуноферментного аналізу змішаної слини у 53 дітей, що спостерігаються у ТОВ «ДМЦ «Добробут».

Результати. Під час імуноферментного аналізу змішаної слини в дітей виявлено більш низькі рівні інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-10, загального IgA, компонента комплементу С3 у дітей з недифференційованою дисплазією сполучної тканини та більш високий рівень загального IgG у дітей без цієї патології.

Висновки. Проведене дослідження показало, що діти з клінічними проявами недифференційованої дисплазії сполучної тканини мають знижений потенціал гуморальної ланки місцевого імунітету, що потребує додаткової корекції.

Ключові слова: діти, недифференційована дисплазія сполучної тканини, місцевий імунітет, цитокіни, імуноглобуліни.

Features of humoral local immunity in children with undifferentiated connective tissue dysplasia

O.A. Oshlyanska¹, V.M. Vovk²

¹SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²LLC «Children's Medical Center «Dobrobut», Kyiv, Ukraine

Objective: to explore specific indices of local humoral immunity in children with and without undifferentiated connective tissue dysplasia via comparison of clinical features.

Material and methods. The evaluation of clinical status and results of immunoenzymatic assay of mixed saliva in 53 children, observed at the medical center «Dobrobut», was conducted.

Results. Analyzing the immunoassay of mixed saliva in children with undifferentiated connective tissue dysplasia, the lower levels of interleukin-4, interleukin-10, total IgA, complement C3 component were detected, and the higher overall IgG level in apparently healthy children was observed.

Conclusions. The conducted study showed that children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia have the reduced potential of humoral arm of local immunity, which needs an additional correction.

Key words: children, undifferentiated connective tissue dysplasia, local immunity, cytokines, immunoglobulins.

Особенности гуморального местного иммунитета у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е.А. Ошлянская¹, В.Н. Вовк²

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²ООО «ДМЦ «Добробут», г. Киев, Украина

Цель — исследовать отдельные показатели местного гуморального иммунитета у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без нее в сопоставлении с клиническими особенностями.

Пациенты и методы. Проведен анализ клинического состояния и результатов иммуноферментного анализа смешанной слюны 53 детей, которые наблюдаются в ООО «ДМЦ «Добробут».

Результаты. Во время иммуноферментного анализа смешанной слюны детей получены более низкие уровни интерлейкина-4, интерлейкина-10, общего IgA, компонента комплемента С3 у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и более высокий уровень общего IgG у детей без этой патологии.

Выводы. Проведенное исследование показало, что дети с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани имеют сниженный потенциал гуморального звена местного иммунитета, что требует дополнительной коррекции.

Ключевые слова: дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, местный иммунитет, иммуноглобулины, цитокины.

Вступ

В останні десятиліття суттєво зросла частота реєстрації недифференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у дітей та підлітків. Це може бути пов'язано з появою спорадичних мутацій унаслідок впливу на організм вагітної та дитини несприятливих чинників навколишнього середовища [6, 7].

На сьогоднішній день багато наукових робіт, присвячених НДСТ, стосуються вивчен-

ня не тільки ролі структурних аномалій у розвитку функціональних порушень і хронічних захворювань у дітей з НДСТ, але й особливостей імунологічного захисту дітей цієї групи [2, 8, 10]. Перше місце серед усієї патології в дітей з НДСТ посідають рецидивні респіраторні інфекції, які мають тривалий та ускладнений перебіг. Тому постає питання щодо вивчення ролі системи імунітету в їх розвитку.

Як відомо, зміни імунних показників передують клінічним проявам, тому вивчення стану імунітету дає змогу оцінити і моделювати реакцію регуляційних систем у випадку хвороби ще до її розвитку [1, 9].

З огляду на це особливу увагу привертає стан первинної ланки імунної системи, що відіграє провідну роль при контакті з інфекційними чинниками. Місцевий імунітет є сукупністю реагування всіх імунокомпетентних клітин, які заселяють слизові оболонки: клітин лімфоїдного ряду, макрофагів, нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів, лаброцитів з іншими клітинами сполучної тканини та епітелію [13]. Специфічні захисні механізми слизових оболонок реалізуються завдяки функціям як імунокомпетентних, так і інших клітин, месенжерами ефектів яких постають імуноглобуліни різних класів і секреторні цитокіни [14].

Ступінь захисту респіраторного тракту від інфекцій насамперед залежить від вмісту в організмі специфічного секреторного імуноглобуліну А (sIgA), який відноситься до маркерів місцевого імунітету. Вміст sIgA є важливим показником фізіологічного стану дитини і визначає ступінь відхилення сьогочасної резистентності від індивідуальної вікової фізіологічної норми. В секретатах організму (сльозній рідині, слині, поті, виділеннях слизової носа, кишечнику і дихальних шляхів, цервікального каналу та ін.) sIgA, зв'язавшись із бактеріями і вірусами, запобігає їх адгезії до поверхні слизової оболонки і стимулює фагоцитоз. Крім sIgA, у змішаній слині знаходиться імуноглобулін G (IgG). Він, як і інші імуноглобуліни, відноситься до гуморальної ланки імунітету. Синтезуючись зрілими В-лімфоцитами, IgG становить 75–80% усіх імуноглобулінів сироватки крові. Приблизно чверть сироваткового IgG щоденно дифундує через капіляри в інтерстиціальний простір та інші секретори організму, а потім через лімфатичні судини повертається в кровотік. Це основні антитіла довготривалої вторинної імунної відповіді на більшість антигенів у людини. Вони беруть участь у нейтралізації бактеріальних токсинів, стимуляції фагоцитозу, клітинно-опосередкованої цитотоксичності, зв'язуванні комплекменту, проникають через плаценту до плоду. Дефіцит IgG послаблює резистентність до різних інфекцій.

Цитокіни є посередниками функціонального взаємозв'язку між різними клітинами лім-

фоїдної системи. Зазвичай їх розподіляють на про- та протизапальні. Серед прозапальних цитокінів, які беруть участь у регуляції специфічної гуморальної відповіді, привертає увагу інтерлейкін 4 (ІЛ-4). Основні його продуценти: Т-лімфоцити-хелпери 2-го типу (Th₂), лаброцити, еозинофіли та базофіли. Також ІЛ-4 має топічну протипухлинну активність, пригнічує продукцію запальних цитокінів і простагландинів. Підсилюючи еозинофілію, накопичення опасистих клітин, він індукує викид гістаміну і цілого ряду інших біологічно активних молекул, таким чином беручи участь у розвитку реакцій гіперчутливості 1-го типу. Крім того, ІЛ-4 стимулює синтез ІЛ-10, який, своєю чергою, обмежує надмірний синтез прозапальних цитокінів — ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, фактора некрозу пухлин- α , гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора, γ -інтерферону активними макрофагами і Т-хелперами 1-го типу. Водночас ІЛ-10 підвищує активність Т-хелперів 2-го типу і синтез продукованих ними цитокінів, таким чином, сприяє переключенню імунної відповіді з Th₁ до Th₂. ІЛ-10 експресується в багатьох типах клітин, що відіграє важливу роль у розвитку численних захворювань (інфекційних, аутоімунних та онкологічних) [3, 5, 11, 17].

γ -інтерферону відноситься до інтерферонів 2-го типу, має противірусну та туморицидну активність. Він активує моноцити і макрофаги (продукція цитокінів, кисневий метаболізм, експресія молекул адгезії), НК-клітини, проліферацію і диференціювання цитотоксичних Т-лімфоцитів; стимулює дозрівання клітин попередників моноцитів у кістковому мозку, пригнічує розмноження вірусу в клітинах [4].

Важливим зв'язуючим компонентом, як вродженого, так і набутого імунітету, є система комплекменту. Це каскадна система протеолітичних ферментів, яка захищає організм від дії різноманітних чужорідних агентів. Послідовна взаємодія компонентів комплекменту з комплексом антиген-антитіло (класичний шлях активації комплекменту, компоненти С1-С9) чи з клітинними мембранами (альтернативний шлях активації комплекменту, компоненти С3-С9) призводить до пошкодження мембрани атакованої клітини та її лізису. Компонент комплекменту С3 відіграє ключову роль в обох шляхах активації комплекменту. Під час розщеплення С3 конвертазою утворюються два активовані фрагменти С3b і С3a. Анафілотоксин

C3a є вазоактивним пептидом й одним із медіаторів місцевого запального процесу. C3b у комплексі з рецептором може зв'язуватися ковалентно з поверхнею антигенів, що веде до активації фагоцитозу. Дефіцит C3 обумовлює рецидивні захворювання дитини на менінгококові та пневмококові інфекції [15, 18].

Зазначені типи імунокомпетентних клітин у різних тканинах і середовищах організму знаходяться в різній кількості і виконують різні функції [16, 17, 19]. Оскільки найчастішим місцем репродукції вірусів і бактерій є клітини епітеліальної поверхні дихальної системи, роль місцевого імунітету у формуванні резистентності організму до збудників інфекцій у дитини важко переоцінити. В останні десятиліття все частіше ототожнюють місцевий імунітет з імунологічною активністю дихальної системи. Саме тому стало актуальним дослідження особливостей місцевого імунітету в дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, які мають клінічні ознаки НДСТ.

Мета роботи — дослідити окремі показники місцевого гуморального імунітету і цитокінового профілю в дітей з НДСТ та без неї у зіставленні з клінічними особливостями.

Матеріали та методи дослідження

У 53 дітей віком від 2 до 6 років, що спостерігаються в ТОВ «ДМЦ «Добробут» (26 дітей з НДСТ та 27 дітей без клінічних ознак цієї патології), проведено імуноферментне дослідження змішаної слини. До групи дітей з НДСТ включено осіб, які мали не менше трьох ознак НДСТ у різних системах організму. Збір нестимульованої змішаної слини в дітей проведено в період відсутності в них респіраторних захворювань і загострень хронічної патології.

Концентрація IgA та IgG визначена методом двоступінчатого «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноклональних специфічних антитіл до імуноглобулінів А та G фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Визначення концентрації ІЛ-4, ІЛ-10 та γ-інтерферону проведено методом тристадійного «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних моноклональних антитіл до ІЛ-4 та ІЛ-10 фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Рівень компонента C3 у змішаній слині визначено твердофазним імуноферментним аналізом

за допомогою методу AssayMax Complement C3 ELISA Kit реагентами виробництва компанії DIACLONE (Франція).

Усі імуноферментні аналізи проведено в лабораторії «ДІЛА» м. Київ.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою пакету програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 26 дітей з НДСТ було 12 (46,15%) хлопчиків і 14 (53,85%) дівчаток; найбільшу вікову групу становили діти від 6 до 10 років (50%). Серед обстежених дітей контрольної групи було 12 (44,44%) хлопчиків і 15 (55,56%) дівчаток; найбільшу вікову групу становили діти від 1 до 3 років (58,82%).

Обтяжений перинатальний анамнез серед дітей з НДСТ мали 11 (42,3%) осіб, а серед дітей без клінічних ознак НДСТ — 5 (17,65%). 5 дітей з ознаками НДСТ (19,23%) народилися шляхом кесаревого розтину; 88,24% дітей без НДСТ — від фізіологічних пологів.

Під час оцінювання характеру вигодовування серед обстежених дітей з НДСТ виявлено, що 1 (3,85%) дитина взагалі не перебувала на грудному вигодовуванні, тривалість грудного вигодовування до 6 місяців була у 2 (7,69%) дітей, до 1 року у 8 (30,77%) дітей, до 2 років — у 7 (26,92%) дітей. Аналіз характеру вигодовування дітей без НДСТ показав, що до 6 місяців на грудному вигодовуванні перебувала лише 1 (3,7%) дитина, 7 (25,92%) дітей отримували грудне вигодовування до 1 року, 9 (33,33%) дітей продовжували отримувати грудне вигодовування до 2 років.

Усі діти, включені в дослідження, були обстежені в повному обсязі клінічно, пройшли додаткові лабораторні та інструментальні методи обстеження (ультразвукове дослідження серця, органів черевної порожнини тощо), оглянуті вузькими профільними спеціалістами. Група дітей в дослідження обрана таким чином, щоб фізичний розвиток усіх обстежених дітей був середньо-гармонійним.

Найчастіше виявлялися такі ознаки НДСТ: мікроаномалії серця (76,92%), плоскостопість (46,15%), деформація грудної клітки

(42,30%), кінцівок (38,46%), фімоз (19,23%), кири (15,38%).

Планові щеплення за календарем щеплень у групі дітей з НДСТ отримало 7 (26,92%) дітей, інші щеплені за індивідуальним графіком. У групі дітей без клінічних ознак НДСТ планові профілактичні щеплення за графіком отримали 47,06% дітей, решта – за індивідуальним графіком.

Під час аналізу алергологічного анамнезу дітей з НДСТ у 16 (61,54%) осіб виявлено алергічні реакції та захворювання (атопічний дерматит, поліноз). У дітей без НДСТ прояви алергічних реакцій зареєстровано у 58,82% випадків.

Середня частота захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з НДСТ становила $10,35 \pm 0,36$ разу на рік і була достовірно більшою, ніж у дітей без НДСТ ($6,59 \pm 0,45$ разу на рік). Серед гострих респіраторних захворювань у дітей з НДСТ частіше в середньому реєструвалися: ринофарингіт – $5,77 \pm 0,53$ разу на рік, аденоїдит – $2,19 \pm 0,43$ разу на рік, середній отит – $0,96 \pm 0,27$ разу на рік, бронхіт – $0,5 \pm 0,22$ разу на рік. Найчастіше серед гострих респіраторних захворювань у дітей без клінічних ознак НДСТ виявлялися: ринофарингіт – $3,82 \pm 0,63$ разу на рік, аденоїдит – $1,29 \pm 0,62$ разу на рік, середній отит – $0,35 \pm 0,28$ разу на рік, бронхіт – $0,41 \pm 0,28$ разу на рік. Перебіг гострих респіраторних захворювань у дітей з НДСТ був більш тривалим.

Таблиця

Окремі показники місцевого імунітету в слині дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (M±m)

Показник	Значення показника в групі дітей	
	з НДСТ (n=26)	без НДСТ (n=27)
ІЛ-4, пг/мл	$0,43 \pm 0,04^*$	$0,58 \pm 0,08$
ІЛ-10, пг/мл	$7,21 \pm 2,25$	$9,82 \pm 2,66$
IgA, МО/мл	$10,85 \pm 1,28$	$15,87 \pm 5,53$
IgG, МО/мл	$132,43 \pm 19,67^{**}$	$97,29 \pm 16,78$
γ-інтерферон, пг/мл	$5,00 \pm 0,01$	$4,77 \pm 0,23$
С3 компонент системи комплементу, мкг/мл	$2,34 \pm 0,53^*$	$6,03 \pm 0,25$
ІЛ-10/ІЛ-4	$24,83 \pm 9,27$	$21,81 \pm 4,83$
ІЛ-4/IgA (в г/л)	$0,53 \pm 0,01^*$	$0,14 \pm 0,04$
ІЛ-10/γ-інтерферон	$1,44 \pm 0,45$	$2,09 \pm 0,41$
ІЛ-10/(IgA+IgG в г/л)	$0,21 \pm 0,12$	$0,27 \pm 0,08$
IgG/IgA	$13,41 \pm 1,53$	$6,02 \pm 2,14$

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з дітьми без НДСТ (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з дітьми без НДСТ (p<0,1).

Аналіз вмісту окремих показників гуморальної імунної відповіді в обстежених дітей показав наявність відмінностей у групах спостереження (табл.).

За результатами аналізу відмічено більш низькі рівні ІЛ-4, ІЛ-10, IgA, компонента комплекменту С3 у змішаній слині та більш високий рівень IgG у дітей з НДСТ.

Зменшення вмісту IgA у слині дітей з НДСТ свідчило про затримку розвитку місцевої імунної відповіді в дітей з НДСТ, що загалом відповідало даним попередніх дослідників [7, 10].

В обстежених нами пацієнтів це могло бути обумовлене недостатнім синтезом у них ІЛ-4, який необхідний для переключення синтезу IgG на інші класи імуноглобулінів. Це може сприяти більш частій захворюваності дітей з НДСТ у зв'язку з недостатньою проліферацією В-клітин, зменшенням можливостей опсонізації і недостатнім формуванням клітин пам'яті.

Порушення елімінації патогенів при НДСТ може бути зумовлене зменшенням у них вмісту С3 компонента комплекменту. Виявлені особливості імунної відповіді при НДСТ призводять до підвищення ризику розвитку в них певної групи інфекційної патології, особливо, викликані пневмококами, що ставить питання про необхідність їх профілактики в дітей з НДСТ.

Більш показними були зміни співвідношень зазначених посередників імунної відповіді в слині обстежених дітей.

Так, у дітей з НДСТ достовірно виявлено знижений коефіцієнт ІЛ-4/IgA, що відображає керівну роль клітинної імунної відповіді (компенсаторний синтез ІЛ-4 Th1 при зниженні IgA) у розвитку місцевого імунітету. Загалом це відповідає отриманим нами раніше даним про зменшення експресії рецепторів до IgA на поверхні імунокомпетентних клітин мигдаликів [2].

Під час аналізу отриманих даних відмічено тенденцію до підвищення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-4 у хворих на НДСТ. Це може спричинити пригнічення в них клітинної імунної відповіді, у тому числі противірусного імунітету. Зростання рівня IgG при НДСТ може бути обумовлене надмірною активацією системної імунної відповіді на тлі більшої захворюваності і недостатності місцевого імунітету в дітей з НДСТ, а також підвищенням проникливості тканин судин та слизових у них.

Оцінка співвідношення IgG/IgA показує більш достовірні результати при аналізі індивідуальних даних по кожному пацієнту, і,

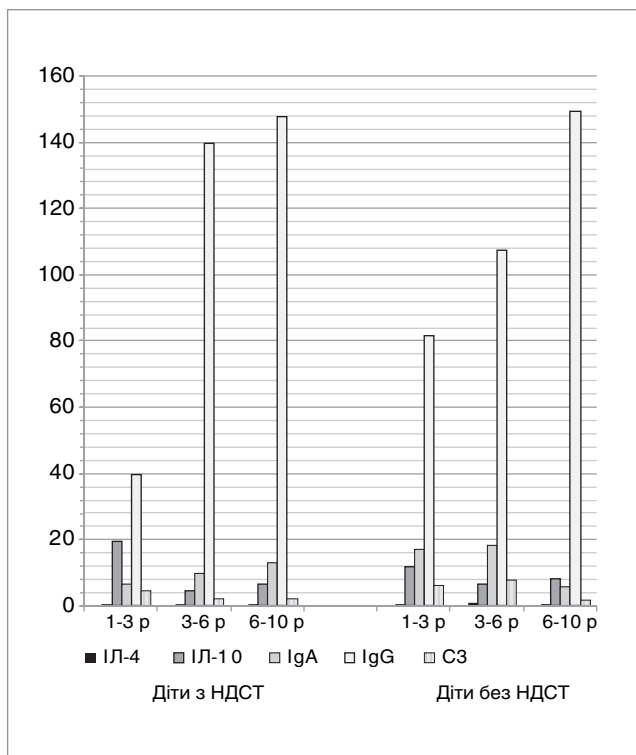


Рис. Середні значення окремих показників місцевого імунітету в слині обстежених дітей залежно від віку

на нашу думку, є простим та доступним скринінговим показником для оцінки місцевої імунної відповіді в дітей з НДСТ.

Вміст γ -інтерферону у дітей з НДСТ суттєво не відрізняється від його значення в дітей без НДСТ.

При аналізі отриманих результатів залежно від віку дитини (рис.) відмічено зростання рівня загального IgG та компонента С3 з віком дитини в обох групах дітей.

Під час аналізу виявлено більш високі показники ІЛ-4 у дітей з НДСТ молодшого віку (1–3 років) та недостатнє його зростання в дітей від 3 до 6 років, саме тоді, коли починається більш активне соціальне життя, що потребує напруження місцевого імунітету при контакті з різноманітними вірусами та бактеріями.

Аналогічно, найбільш високий рівень ІЛ-10 у дітей з НДСТ визначено в дітей молодшого віку та його зниження в дітей більш старшого віку.

Порушення синтезу провідних протизапальних цитокінів у дітей молодшого віку з НДСТ мало захисний характер, проте сприяло і зміні вікового профілю синтезу імуноглобулінів.

Тому в дітей з НДСТ відмічено тенденцію до зростання з віком рівня загального IgA, та незважаючи на це, показники рівня загального IgA в змішаній слині не досягли початкових рівнів загального IgA у дітей без НДСТ.

Під час кореляційного аналізу не виявлено залежності значення всіх описаних показників від тривалості грудного вигодовування, наявності ускладненого перинатального анамнезу, тривалості прийому профілактичних доз вітаміну Дз.

Проте, якщо до першого року життя профілактичні дози вітаміну Дз отримали всі діти з НДСТ та без неї, то сезонну профілактику на другому році життя мали лише 30,77% дітей з НДСТ та 70,59% дітей без НДСТ. Зазначене свідчить, що в подальшому потрібно дослідити вплив вітаміну Д на профілактику інфекційної патології в дітей з НДСТ при призначенні його в лікувальних дозах.

Під час кореляційного аналізу виявлено певні взаємозв'язки між захворюваністю на респіраторні захворювання та показниками гуморального імунітету в змішаній слині. Так, збільшення частоти епізодів респіраторних захворювань у когорті дітей обернено пропорційно залежала від рівня показників гуморального імунітету в змішаній слині: ІЛ-10, С3 компонента комплементу, загального IgA, коефіцієнта ІЛ-10/ІЛ-4 та ІЛ-10/ γ -інтерферон, співвідношення IgG/IgA.

Більш показними вони були в дітей без клінічних проявів НДСТ: збільшення епізодів респіраторних захворювань у дітей без НДСТ пов'язане зі зменшенням рівня показників ІЛ-10 ($r=-0,59$), у дітей з НДСТ ($r=0,07$), С3 компонента комплементу ($r=-0,55$), у дітей з НДСТ ($r=-0,11$), загального IgA ($r=-0,63$), у дітей з НДСТ ($r=0,26$), коефіцієнта ІЛ-10/ІЛ-4 ($r=-0,56$), у дітей з НДСТ ($r=-0,05$), та ІЛ-10/ γ -інтерферон ($r=-0,55$), у дітей з НДСТ ($r=0,07$), співвідношення IgG/IgA ($r=0,53$), у дітей з НДСТ ($r=-0,16$).

Отримані дані свідчать, що в дітей з НДСТ на загальну захворюваність впливають не лише показники імунної відповіді, але й інші чинники: порушення дренажної функції респіраторних органів, м'язова слабкість, безпосередньо метаболічні зміни тощо.

Виявлені щільні кореляційні зв'язки між вмістом С3 компонента комплементу і вмістом ІЛ-4 ($r=0,95$) і між вмістом ІЛ-4 та IgA ($r=0,65$) у слині обстежених дітей.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що в дітей з НДСТ відбуваються суттєві зміни місцевого гуморального імунітету, пов'язані зі станом цитокінового профілю, що може приводити до персистенції патогенів, колонізації ними

носоглотки, послаблення презентації антигенів і формування системної імунної відповіді, підвищення ризику сенсibiliзації організму.

Висновки

У дітей з клінічними ознаками НДСТ відмічено більш низькі рівні в слині ІЛ-4, ІЛ-10, ІgА, компонента комплементу С3 та більш високий рівень ІgG.

Зазначені показники взаємопов'язані і відображають компенсаторну реакцію імунної системи в дітей з НДСТ, що обумовлена їх більшою захворюваністю.

Проведений аналіз свідчить про доцільність дослідження показників гуморальної імунної відповіді в дітей з НДСТ для визначення методів корекції імунних порушень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями / И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, В.А. Булгакова, И.В. Рылеева // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 1. — С. 21—26.
2. Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О.А. Ошлянська, Т.Д. Задорожна, О.І. Пустовалова, В.М. Вовк // Современная педиатрия. — 2017. — № 5 (85). — С. 26—33.
3. Иванов В.В. Исследование концентрации цитокинов, вырабатываемых Th2-лимфоцитами, у больных парагриппом / В.В. Иванов, М.В. Шипилов // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы междунар. науч. конф., г. Челябинск, июнь 2012 г. — Челябинск: Два комсомольца, 2012. — С. 39—41.
4. Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых / И.В. Нестерова, В.В. Малиновская, В.А. Тараканов, С.В. Ковалева. — Москва, 2004. — 160 с.
5. Кириллова Т.В. Показатели цитокинового профиля у больных лимфомами / Т.В. Кириллова // БМИК. — 2013. — № 3. — С. 525.
6. Коношевская А.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты / А.А. Коношевская, М.А. Франчук // Здоровье ребенка. — 2012. — № 7 (42). — С. 46—48.
7. Кухарська Н.Г. Імунологічні особливості дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та шляхи до їх імунореабілітації: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.10 / Н.Г. Кухарська; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. — Київ, 2011. — 23 с.
8. Особенности клинического течения бронхиальной астмы и атопического дерматита, ассоциированных с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.Л. Процюк, О.В. Чирка, Н.М. Суркова [та ін.] // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 2 (46). — С. 113—115.
9. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко [и др.] // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 25—29.
10. Ошлянська О.А. До питання про роль місцевого специфічного імунітету у формуванні аутоімунної патології у дітей з вродженою недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О.А. Ошлянська // Перинатология и педиатрия. — 2007. — № 4. — С. 81—84.
11. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний / Ю.Г. Питулина, И.В. Криворучко, В.В. Сенцова [и др.] // Здоровье ребенка. — 2014. — № 1 (2). — С. 54—61.
12. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 9—17.
13. Чернишова Л.І. Муккозальний імунітет та його корекція при інфекціях верхніх дихальних шляхів / Л.І. Чернишова, В.В. Синяченко, Н.В. Науменко // Перинатология та педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 76—79.
14. Юлиш Е.И. Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2010. — № 5 (26). — С. 36—42.
15. Belz G.T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? / G.T. Belz // Immunology and Cell Biology. — 2009. — № 87. — P. 364—365.
16. Chernyshov A.V. Tonsillar lymphocyte subsets in tonsillitis and hyperplasia / A.V. Chernyshov, O.F. Melnicov // 7th Internat Congress of Mucosal Immunology (Prague, Czechoslovakia, August 16—20, 1992). — Abstr. Prague. — 1992. — 41.
17. Dajani R. Lisozime secretion by submucosal glands protects the airway from bacterial / R. Dajani, S. Zove, P. Taft // Ann. J. Res. Cell Mol. Biol. — 2005. — Vol. 32 (6). — P. 548—552.
18. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children / J.F. Bermejo-Martin, M.C. Garcia-Arevalo, R.O. de Lejara-Zu [et al.] // Eur. Cytokine Netw. — 2007. — Vol. 18, № 3. — P. 162—167.
19. Rogan M. Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defense / M. Rogan, P. Geraghty, C. Greene // Respir. Res. — 2006. — Vol. 7 (1). — P. 29.

Сведения об авторах:

Ошлянская Елена Анатольевна — д.мед.н., вед.н.с. отделения болезней соединительной ткани ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Вовк Виктория Николаевна — врач-педиатр ООО «ДМЦ «Добробут» в г. Киев. Адрес: г. Киев, ул. Драгоманова, 21А.

Статья поступила в редакцию 18.07.2017 г.

УДК 616.45-001.1/.3-053.2"364" "437"

Р.З. Ган¹, В.В. Стеблюк²

Проблема інтегративного підходу до оцінки стану фізичного та ментального здоров'я дітей, що постраждали через військовий конфлікт на Сході України

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна²Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):95-98; doi 10.15574/PP.2017.72.95

Розглянуто можливі механізми впливу стресу, пов'язаного з військовим конфліктом на Сході України, на показники фізичного та психічного здоров'я дітей постраждалих категорій — внутрішньо переміщених осіб і таких, що втратили батьків. Показано необхідність комплексного інтегративного підходу до порушень здоров'я та пошуку шляхів його збереження та відновлення.

Ключові слова: війна, стрес, дезадаптація, здоров'я дітей.

Проблема интегративного подхода к оценке состояния физического и ментального здоровья детей, пострадавших из-за военного конфликта на Востоке Украины

Р.З. Ган¹, В.В. Стеблюк²¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина²Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

Рассмотрены возможные механизмы влияния стресса, связанного с военным конфликтом на Востоке Украины, на показатели физического и психического здоровья детей пострадавших категорий — внутренне перемещенных лиц и таких, которые потеряли отца. Показана необходимость комплексного интегративного подхода к нарушениям здоровья и поиска путей его сохранения и восстановления.

Ключевые слова: война, стресс, дезадаптация, здоровья детей.

Суспільно-соціальний стрес, пов'язаний з неоголошеною війною українського народу проти проросійських незаконних збройних формувань, окупацією українських територій, нестабільною внутрішньою політичною та економічною ситуацією, постійно зростаючим негативним інформаційним навантаженням, є надзвичайно актуальним ушкоджуючим фактором щодо громадського здоров'я населення України, особливо безпосередніх учасників і жертв цього процесу.

Ситуація збройного конфлікту на сході країни призвела до значної кількості постраждалих, як серед військовослужбовців, поліцейських, що взяли участь в АТО, так і серед мирного населення, частина якого увійшла до категорії внутрішньо переміщених осіб (ВПО) із зони бойових дій, а ще частина є рідними, близькими людьми учасників бойових дій, зокрема, загиблих чи поранених під час виконання громадського та військового обов'язку.

У 2014 р. вперше в історії незалежності України зіткнулася із зовнішньою військовою агресією. Як наслідок, окуповано близько 8% території країни, на якій проживало понад 5,8 млн осіб. Особливо напружено склалася ситуація на частині території Донецької та Луганської областей, де у зв'язку з окупацією розгорнулися активні бойові дії. До війни на окупованій нині території Донбасу проживало понад 3,8 млн осіб. Майже половина з них були змушені покинути місце постійного проживання і переміститися на неокуповану територію України, а також до Російської Федерації [1].

В Україні переселенці мають офіційний статус ВПО. Станом на травень 2016 р. Міністерством соціальної політики визнано по Україні **1 783 318 ВПО** (що становить приблизно 1 300 тис. сімей), серед них близько **180 тис. дітей**.

Психологічні проблеми членів сімей переселенців носять комплексний характер. Ядром цих проблем є тяжкий травматичний досвід, переживання якого ускладнюється необхідністю адаптуватися в новому середовищі. Іншими словами, спостерігається ефект ретравматизації — одна травма накладається на іншу: загроза життю та благополуччю за місцем попереднього проживання (одна травма) поєднується з необхідністю контактувати з незнайомим середовищем (вторинна травма).

Особливо стресовою і травматичною ситуацією ці події стали для дітей, які були змушені змінити місце проживання і отримали статус «діти-переселенці», оскільки дитяче населення є більш уразливим та чутливим до впливу несприятливих чинників навколишнього середовища порівняно з дорослим. Діти-переселенці стикаються із травматичними і стресовими чинниками значно частіше. Ці чинники впливають на дитину в період її розвитку, тим самим порушуючи нормальні процеси формування і становлення особистості як у фізичному, так і в соціально-психологічному напрямку.

Другою категорією дітей, що постраждали внаслідок військових дій на Сході України, є діти військовослужбовців, які загинули під час антитерористичної операції. Втрата батька є одним із найтяжчих психотравмуючих факторів та реальною психотравмою. На сьогодні понад

1 300 дітей по всій Україні залишилися напівсиротами чи сиротами через загибель батька.

Перебуваючи в мікросоціумі, який не завжди готовий розуміти та сприймати дитячу трагедію, у цих дітей спостерігаються зміни не лише в психоемоційній сфері, але й різного роду функціональні порушення стану фізичного здоров'я та розвитку.

Стрес є одним із провідних патофізіологічних чинників розладів нейроендокринної, імунної, серцево-судинної систем, що підтверджується негативною динамікою показників громадського здоров'я.

У цих осіб відмічається високий рівень поширеності психічних та поведінкових розладів (розлади адаптації, посттравматичний стресовий розлад та ін.) і супроводжується зростанням поширеності суїцидів та інших варіантів аутоагресивної поведінки, соціально небезпечних афективних розладів та, безумовно, соматизацією психоемоційних порушень у стрес-асоційовані розлади.

Стосовно психічного здоров'я, то стрес-обумовлені розлади першого порядку (F-43.0, гостра реакція на стрес) у дітей, що зазнали психотравмуючих ситуацій унаслідок бойових дій та переміщення, сьогодні, на третьому році війни, зустрічаються досить рідко. Віддалені наслідки – посттравматичний стресовий розлад (F 43.1) та розлад адаптації (F43.2) – носять характер невротичного розладу особистості [2].

У дітей, що опинилися внаслідок внутрішнього переміщення в іншому мікро-соціальному оточенні з його історико-ментальними традиціями, мовними та культурними особливостями, до стрес-факторів війни додаються стрес-фактори соціально-адаптаційного процесу.

Не менш важливими є соматичні наслідки стресу. Як вже зазначалося, стрес в організмі людини реалізується через низку каскадів та нейропсихічних, психонейро-вегетативних, психонейроендокринних та нейроімунних реакцій, що описуються в контексті загального адаптаційного синдрому та його порушень – психофізичних дезадаптовів.

Нейровегетативні наслідки стресу проявляються в дітей головним чином розладами травної

системи, кардіосудинними вегетативними дисфункціями [3].

Зниження або надмірна активація імунної відповіді (як загалом імунного гомеостазу) в цієї уразливої категорії маленьких пацієнтів призводять до збільшення випадків захворювань на гострі респіраторні інфекції, пов'язані з ними пневмонії, а також ревматичні захворювання та нефрити [4].

Стрес-обумовлені нейроендокринні розлади є причиною порушень статевого дозрівання, формування менструальної функції в дівчаток, а також підвищують імовірність виникнення цукрового діабету I типу.

Психічне та фізичне здоров'я дітей в єдиному соціально-інформаційному просторі суспільного життя потребує комплексного підходу до інтегральної оцінки стану здоров'я дітей, що постраждали внаслідок війни, та пошуку шляхів до ефективної організації медико-психологічної та медико-соціальної допомоги.

Державні, галузеві та місцеві програми і протоколи щодо збереження та відновлення здоров'я дітей з родин, тимчасово переміщених зі Сходу України внаслідок воєнних дій, а також дітей із сімей загиблих військовослужбовців слід планувати виключно на основі комплексної оцінки їх фізичного і психічного стану, родинного психосоціального благополуччя.

Отримані дані щодо інтегрального здоров'я дадуть змогу визначити напрямки реабілітаційних (фізичних, медичних та психологічних) заходів і розробити відповідні програми з використання природних лікувальних факторів Карпатського регіону. Запропоновані програми будуть апробовані та оцінені за комплексними показниками, що дасть змогу їх широкого впровадження.

Таким чином, дослідження інтегральних показників здоров'я дітей, що постраждали внаслідок воєнних дій на Сході України, вивчення впливу на ці показники медико-психо-соціальних факторів та пошук шляхів його збереження і відновлення через науково обґрунтовану розробку комплексу реабілітаційних та диспансерно-профілактичних заходів є актуальною проблемою соціально-політичного значення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лібанова Е.М. Вимушене переселення з Донбасу: масштаби та виклики для України (за матеріалами наукової доповіді на засіданні Президії НАН України 8 жовтня 2014 року) / Е.М. Лібанова // Вісник НАН України. – 2014. – № 12. – С. 15–24.
2. Матяш М.Н. Соціально-стресові розлади у структурі українського синдрому / М.Н. Матяш, Л.І. Худенко // Український медичний часопис. – 2016. – № 3 (113). – С. 118–121.
3. Стан соматичного та психічного здоров'я дітей із зони антитерористичної операції / М.М. Коренев І.С. Лебець, С.Р. Толмачова [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12. – С. 10–13.
4. Чоляк В.В. Здоровий спосіб життя, як засіб імунопрофілактики / В.В. Чоляк // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 3. – С. 76–77.

УДК

R. Gan¹, V. Stebliuk²

The problem of the integrated approach to evaluation of the status of physical and mental health of children who been reduced through the military conflict on the eastern ukraine

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine²Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.3(71):32-38; doi 10.15574/PP.2017.71.32

The article devoted to the possible mechanisms of the impact of stress (that related to the military conflict in eastern Ukraine) for the indicators of physical and mental health in children, those were an internally displaced persons or those who lost their parents. This indicates are the need for a comprehensive integrated approach to health disorders and the search for ways to save it and provide the rehabilitation.

Key words: war, stress, disadaptation, children's health.

Social stress events, those associated with the undeclared war (that called Anti-terroristic operation, ATO) of the Ukrainian nation against pro-Russian illegal armed groups, the Russian invasion and the occupation of Ukrainian territories, the unstable internal political and economic situation, is an overwhelming negative to the public health in Ukraine. Especially the part that is the direct participants and victims of this process.

The situation of the armed conflict in the eastern part of the country has led to a significant number of victims, including soldiers, police officers who participated in the ATO, and civilians, some of whom have been forced into internally displaced persons from the combat zone.

Another large part of the nation became relatives, close people to combatants, including those who died or were injured during hostilities

In 2014, for the first time in its history, Ukraine faced to external military aggression. As a result, it occupied about 8% of the territory of the country where more than 5.8 million people lived. The situation in Donetsk and Luhansk regions, where there have been active battle is particularly intense.

Before the war in the now occupied territory of the Donbas lived more than 3.8 million people. Near than half of them were must to leave their place of permanent residence and move to the «big land» territory of Ukraine, as well as to the Russian Federation [1].

In Ukraine, ATO-related migrants have the official status of internally displaced persons. As of May 2016, the Ministry of Social Policy recognized Ukraine 1 783 318 IDP (which is approximately 1 300 000 families). Among this group – about 180 thousand children.

Psychological problems of family members of migrants are complex. The core of these problems is a serious traumatic experience, the experience of which is complicated by the need to adapt in a new environment. In other words, there is the effect of

re-traumatization – trauma imposed on one another: the threat to life and well-being at the place of previous residence (one injury) combined with the need to adaptation to the unknown social environment (secondary injury).

These events were more stressful and traumatic for children who were forced to change their home place and received the status of «children-migrant», because children in general are more vulnerable and sensitive than adults to the impact of adverse environmental factors (social factors included too). Children-migrants must to face traumatic and stressful factors more often. These factors influence the child during its development, thereby violating the normal processes of rising and formation of the individual both in the physical and in the socio-psychological direction.

The second category of children affected by the war in eastern Ukraine are the children of soldiers who died during the anti-terrorist operation. Losing a parent (mother) is one of the most serious psychotraumatic factors and a real psychotrauma for the next life. To date, more than 1,500 children throughout Ukraine have remained semi-rye due to the death of their parents.

When they live in the micro-social environmental (school, kindergarden, condominium) which is



Fig. 1. War on the East Ukraine by children look

not always ready to understand and perceive the tragedy of children, these children undergo changes not only in the psycho-emotional sphere, but also have all kinds of functional disorders of the state of physical health and development.

Psychosocial stress is a leading pathophysiological factor in disorders of the neuroendocrine, immune, cardiovascular systems, which confirms the negative dynamics of indicators of public health. These persons have a high frequency of mental and behavioral disorders (adaptation disorders, post-traumatic stress disorder, etc.) and is accompanied by an increase in the prevalence of suicides and other variants of auto-aggressive behavior, socially-dangerous affective disorders, and unconditionally somatization of psycho-emotional problems in stress-associated disorders.

What about the mental health, that stress-induced first-order disorders (F-43.0, acute severe reaction to stress) in children who suffered traumatic situations as a result of hostilities and displacement today, in the third year of the war, are rare. Long-term consequences — post-traumatic stress disorder — PTSD (F 43.1), and adaptation disorder (F43.2) have the type of a neurotic personality disorder [2].

The stress factors of the social and adaptation process (with its historical-mentality traditions, linguistic and cultural characteristics) are added

to stress factors of the war and lead to injured mentality of children, who become internal-migrants in another micro-social environment.

No less important are the somatic effects of stress. As already noted, stress in the human body is realized through a series of cascades of neuron-psychic, psycho-neuro-vegetative, psycho-neuro-endocrine and neuroimmune reactions, which are described in the context of the general adaptive syndrome and its disorders — psycho-physical disadaptation.

Neuro-vegetative effects of stress are manifested in children mainly by disorders of the digestive system, cardiovascular autonomic disfunctions [3].

Reducing or over-activating the immune response (as a general immune homeostasis) in this vulnerable category of small patients leads to an increase in the number of cases of acute respiratory infections associated with pneumonia, as well as rheumatic diseases and nephritis[4].

Stress-induced neuroendocrine disorders are the cause of puberty disorders, the deviations of formation of menstrual function in girls, and also increase the probability of occurrence of diabetes type I.

The unity of the mental and physical health of children in a united social and informational space is requires an integrated approach to the complex assessment of the health status of children, those affected by the war and the find for ways to effectively organize of medical-psychological, medical and social assistance.

REFERENCES

1. Libanova EM. (2014). Forced migration from Donbass: scope and challenges for Ukraine. *Visnyk NAN Ukrainy*. 12: 15–24.
2. Matiash MN. (2016). Social-stress disorders in the structure of Ukrainian Syndrome. *Ukrainian medical Journal*. 3(113): 118–121.
3. Korenev MM. (2017). The state of somatic and mental health of children from the area of the antiterrorist operation. *Zdorovie rebionka*. 12: 10–13.
4. Chopiak VV. (2008). Healthy life as a method of immune prophylactic. *Clinichna imunologia. Allergologia. Infectologia*. 3: 76–77.

Сведения об авторах:

Ган Роман Зиновиевич — к.мед.н., доц. каф. детской хирургии и пропедевтики педиатрии Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Е. Коновальца, 132, ОДКБ; тел. (0342) 52-56-49; ул. Чорновола, 44.

Стеблюк Всеволод Владимирович — д.мед.н., проф., зам. начальника Украинской военно-медицинской академии по клинической работы, полковник медицинской службы. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 24; тел. (044) 489-16-08.

Статья поступила в редакцию 11.08.2017 г.

УДК 616.248-053.2:612.11:547.466:612.014.464

Ю.Г. Антипкін, Н.Г. Чумаченко

Амінокислотний склад сироватки крові та конденсату видихуваного повітря у дітей з бронхіальною астмою

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):99-105; doi 10.15574/PP.2017.72.99

Мета — розробити додаткові неінвазивні критерії діагностики бронхіальної астми в дітей з екологічно несприятливого регіону на підставі визначення амінокислотного складу в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря.

Пацієнти та методи. Матеріалом для дослідження були сироватка крові та конденсат видихуваного повітря, зібрані в дітей віком 6–17 років. У досліджуваному матеріалі визначено склад амінокислот: лизин, гістидин, аргінін, аспарагінова кислота, треонін, серин, глутамінова кислота, гліцин, аланін, цистеїн, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін та аміак. Обстежено 48 дітей, мешканців м. Дніпродзержинськ, із них 28 дітей, хворих на бронхіальну астму, та 20 практично здорових дітей. Діти з бронхіальною астмою були розподілені на групи залежно від початку нападів бронхообструкції, алергологічного анамнезу та тяжкості перебігу захворювання. У період обстеження всі хворі були в стадії клінічної ремісії.

Результати. Доведено асоціацію обтяженого сімейного алергологічного анамнезу в дітей із бронхіальною астмою та концентрацією гліцину і метіоніну в сироватці крові. Виявлені зміни амінокислотного складу сироватки крові й конденсату видихуваного повітря вказують на виражений оксидантний стрес і специфічність амінокислотного обміну, яка характерна для дітей, хворих на бронхіальну астму, з екологічно несприятливого регіону.

Висновки. Виявлені зміни в складі амінокислот сироватки крові (гліцину і метіоніну) у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом можуть бути додатковим прогностичним діагностичним критерієм бронхіальної астми.

Ключові слова: амінокислоти, бронхіальна астма, діти, конденсат видихуваного повітря, сироватка крові.

Amino acid composition of blood serum and exhaled breath condensate in children with bronchial asthma

Y.G. Antypkin, N.G. Chumachenko

SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to develop additional non-invasive criteria for diagnosis of bronchial asthma in children from an ecologically unfavourable region on the basis of exploration of the amino acid composition of the serum blood and the exhaled breath condensate.

Material and methods. The material for research was the serum of blood and the condensate of expired air, collected in children aged 6-17 years old. In the sampling material the following amino acid composition was determined: lysin, histidin, arginine, asparaginic acid, threonine, serine, glutamic acid, glycine, alanine, cysteine, valine, methionine, isoleucine, leucine, tyrosine, phenylalanine and ammonia. In total 48 children from Dneprodzerzhinsk were examined, 28 of them with bronchial asthma and 20 apparently healthy children. The children with asthma were divided into groups depending on the onset of acute asthmatic attack, history of allergies and the severity of the disease. During the examination, all patients were in the stage of clinical remission.

Results. The associations of positive family history for allergic reactions in children with bronchial asthma and the serum concentration of glycine and methionine were proved. The detected changes of amino acid composition in the serum and exhaled breath condensate indicate the considerable oxidative stress and specificity of amino acid exchange that is typical for the children with bronchial asthma from an ecologically unfavourable region.

Conclusions. Changes in the spectrum of amino acids in the blood serum (glycine and methionine) in children with a positive history of allergies can be an additional prognostic diagnostic criterion for asthma.

Key words: amino acids, bronchial asthma, children, exhaled breath condensate, blood serum.

Аминокислотный состав сыворотки крови и конденсата выдыхаемого воздуха у детей с бронхиальной астмой.

Ю.Г. Антипкин, Н.Г. Чумаченко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель — разработать дополнительные критерии диагностики бронхиальной астмы у детей с экологически неблагоприятного региона на основании изучения аминокислотного состава в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха.

Пациенты и методы. Материалом для исследования была сыворотка крови и конденсат выдыхаемого воздуха, собранные у детей в возрасте 6–17 лет. В исследуемом материале определен аминокислотный состав: лизин, гистидин, аргинин, аспарагиновая кислота, треонин, серин, глутаминовая кислота, глицин, аланин, цистеин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин и амиак. Обследованы 48 детей, проживающих в г. Днепродзержинск, из них 28 детей с бронхиальной астмой и 20 практически здоровых детей. Дети с бронхиальной астмой были разделены на группы в зависимости от начала приступов бронхообструкции, алергологического анамнеза и тяжести течения заболевания. В период обследования все дети с бронхиальной астмой были в стадии клинической ремиссии.

Результаты. Доказана ассоциация отягощенного алергологического анамнеза у детей с бронхиальной астмой и концентрацией глицина и метионина в сыворотке крови. Выявленные изменения аминокислотного состава сыворотки крови и конденсата выдыхаемого воздуха указывают на значительный оксидантный стресс и специфичность аминокислотного обмена, что характерно для детей с бронхиальной астмой из экологически неблагоприятного региона.

Выводы. Выявленные изменения в составе аминокислот в сыворотке крови (глицина и метионина) у детей с отягощенным алергологическим анамнезом могут быть дополнительным прогностическим диагностическим критерием бронхиальной астмы.

Ключевые слова: аминокислоты, бронхиальная астма, дети, конденсат выдыхаемого воздуха, сыворотка крови.

Бронхіальна астма (БА) — хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, спричинене включенням значної кількості імунокомпетентних клітин і медіаторів запалення [2, 28, 29]. Запальний процес торкається усіх відділів дихальних шляхів, паренхіми і судинного русла легень [27, 30]. Клінічні та експериментальні дослідження останніх років переконливо свідчать, що суттєва роль при цьому належить молекулярно-біохімічним порушенням в організмі, які характеризуються підвищенням процесів вільнорадикального окислення, надмірним утворенням активних форм кисню і ослабленням ефективності антиоксидантного захисту та розвитком оксидантного стресу, одного із ключових ланцюгів патогенезу [12, 14, 22, 32]. Найбільш значну роль оксидантний стрес відіграє в молекулярних механізмах патогенезу захворювань бронхолегеневої системи [19].

Останнім часом у вивченні метаболічних порушень все більше уваги приділяють вивченню амінокислотного складу сироватки крові при різних патологічних станах [7, 13, 17] і дослідженню конденсату видихуваного повітря (КВП), що є об'єктивним та неінвазивним способом визначення активності запалення нижніх відділів дихальних шляхів [4, 8, 11, 15, 21, 26, 31, 33].

Важливим завданням аналізу КВП є раннє виявлення патологічних змін у респіраторній системі. Бронхіальний секрет дистальних відділів дихальних шляхів має ряд нелетючих і понад 200 летючих сполук із різними хімічними властивостями, які являються біомаркерами різних патологічних процесів, що відбуваються в легенях [16, 20, 25]. Так, наприклад, ацетон виділяється в реакціях окислення жирів, аміак і сірководень — при обміні амінокислот. При зміні кількості і відношення виділених при диханні речовин можна зробити висновки щодо змін обміну речовин і наявності хвороби [10].

Амінокислоти є значущими метаболітами будь-яких гомеостатичних процесів організму. Їх роль у підтримці життєздатності безмежна й різновекторна [9].

Вивчення метаболічних порушень дало змогу виявити наявність амінокислот у видихуваному повітрі. Так, у КВП здорових осіб виявлено амінокислоти пролін і тирозин, а також їхні похідні транс-гідроксипролін і нітротирозин. Припускається, що транс-гідроксипролін може бути маркером фіброзу

легень, нітротирозин — запалення дихальних шляхів [33], а тирозин і нітротирозин — оксидантного стресу [26]. Похідні лізину карбоксиметилізину можуть бути маркером залучення бронхів мілкового калібру в запальний процес. Показано, що рівень цих речовин у КВП астматичних хворих нижчий, ніж у здорових осіб, і це пов'язано з дисфункцією малих бронхів [21].

Вивчення амінокислотного складу в КВП проведено серед хворих на рецидивний і хронічний бронхіт, при цьому встановлено, що аргінін та лейцин у здорових дітей не виявляється, проте у хворих на рецидивний і хронічний бронхіт виявлено аргінін у 66,7% та 77,8% відповідно, без тенденції до нормалізації за період лікування в стаціонарі [1].

Таким чином, КВП є біологічним середовищем, при зміні складу якого можна судити про морфофункціональний стан насамперед респіраторного тракту, а також інших систем організму. Збір і дослідження конденсату являє собою перспективне направлення сучасних наукових досліджень [5, 10].

Обмін білків посідає провідне місце в метаболізмі речовин в організмі людини. Білки виконують важливі функції в організмі дитини: каталітичну, регуляторну, транспортну (основні білки крові), когенетичну, специфічну, сигнальну, захисну. Підтримують сталість кислотно-лужного балансу крові та є структурними складовими клітин [24].

Для синтезу білків, пептидів, речовин неперидної природи, які виконують спеціальні функції, використовуються амінокислоти, які є одними з натуральних універсальних регуляторів обміну речовин організму. Здатність клітин виконувати процеси синтезу залежить від наявності певних амінокислот, збалансованих за кожною з них, виходячи з потреби клітини [3].

Відомо, що пул вільних амінокислот у клітинах всіх організмів складається з повного набору (20) амінокислот, з яких синтезуються білки (протеїногенні), а також амінокислоти, що виконують спеціальні функції. За здатністю організму синтезувати протеїногенні амінокислоти їх поділяють на групи — замінні: аланін (Ала), аспарагінова кислота (Асп), аспарагін (Аспн), глутамінова кислота (Глу), глютамін (Глн), пролін (Про), гліцин (Глі), серин (Сер), незамінні — валін (Вал), лейцин (Лей), ізолейцин (Іле), фенілаланін (Фен), триптофан (Три), метіонін (Мет), треонін (Тре), лізин (Ліз), умовно-замінні — цистеїн (Цис), тирозин (Тир) та частково замінні — аргінін (Арг), гістидин

(Гіс). Крім того, виділяють імуноактивні амінокислоти, які формують імуноактивні білки організму, підсилюють вироблення специфічних антитіл, тому на рівні з пептидами вони перспективні в якості імуномодуляторів [3, 18].

За патологічних станів концентрація амінокислот і структура амінокислотного пулу змінюється, наприклад, уже тому, що суттєва частина м'язових білків, які утримують амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, розщеплюються, утворюючи глутамін і аланін, які вивільняються в кров'яне русло. Метаболіт аргініну — орнітин є попередником різних сполук, включаючи пролін і поліаміни, і таким чином виконує важливі функції в клітинній проліферації. Літературні дані дають змогу стверджувати, що аргінін — умовно-незамінна амінокислота, при катаболічних станах чинить сприятливі ефекти на стимуляцію імунітету, опосередковано діє на лімфоцити, макрофаги і дендритні клітини [23].

В основі зниження резистентності організму дітей лежать транзиторні, функціональні зміни не тільки імунної системи, але й усього гомеостазу, оскільки будь-яке порушення метаболізму веде до ланцюгової реакції взаємопов'язаних розладів. Рівень вільних амінокислот і їх похідних сам по собі є регулюючим фактором багатьох вузлових пунктів метаболізму і об'єктивно відображає стан метаболічного балансу. Обмін азотистих сполучень, у частині вільних амінокислот, неминуче має відображати специфіку патологічних змін в організмі.

Азот аміногрупи глутаміну використовується для синтезу нуклеотидів і глюкозамінів у тонкому кишечнику, і цей процес може брати участь у підтримці цілісності слизової оболонки кишечника. Таким чином, брак глутаміну, глутамінової кислоти в сироватці крові дітей, які часто хворіють, може негативно впливати на імунітет і стан шлунково-кишкового тракту.

Зміни амінокислотного профілю вільних амінокислот сироватки крові погіршують азотистий обмін у цілому та сприяють змінам і порушенню імунної відповіді, що й визначає розвиток хронічних запальних захворювань [6].

Глутамінова кислота бере участь у вуглеводному та білковому обміні, сприяє знешкодженню та виведенню аміаку з організму, стимулює окислювальні процеси, підвищує стійкість організму до гіпоксії.

Концентрація вільних амінокислот і їх похідних у фізіологічних рідинах і тканинах може бути своєрідним показником гомеостазу, а закономірності змін амінокислотного складу

в організмі — об'єктивно відтворювати стан метаболічного балансу.

Забруднене навколишнє середовище може посилювати оксидантний стрес [14]. Це може бути додатковим обтяжуючим фактором щодо клінічного перебігу БА. З цих позицій важливо вивчити не тільки загальноприйняті показники перекисного окислення ліпідів / антиоксидантного захисту в організмі дитини, хворої на БА, але й окремі показники у видихуваному повітрі та сироватці крові, які б відображали стан цих систем у тканинах ураженого органу. Такими можуть бути спектр амінокислот у сироватці крові та КВП.

Усе вищевикладене визначило мету і завдання дослідження.

Мета дослідження — розробити додаткові неінвазивні критерії діагностики БА в дітей з екологічно несприятливого регіону на підставі визначення амінокислотного складу в сироватці крові та КВП.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 48 дітей віком 6–17 років, які мешкали в м. Дніпродзержинськ, серед них: 28 дітей, хворих на БА, і 20 практично здорових дітей. Протягом декількох років хворі мали встановлений діагноз БА та перед включенням

Таблиця 1
Амінокислотний склад сироватки крові дітей з бронхіальною астмою (мг %)

Амінокислота	Практично здорові, n=20	Діти з БА, n=28
Лізин	9,04±0,51	7,48±0,49*
Гістидин	5,15±0,33	3,81±0,19*
Аргінін	5,97±0,28	5,89±0,32
Орнітин	3,42±0,24	3,40±0,19
О-пролін	0,00	0,00
Аспарагінова кислота	0,77±0,04	2,31±0,12*
Треонін	5,74±0,37	5,51±0,25
Серин	5,70±0,39	6,32±0,17
Глутамінова кислота	2,32±0,27	5,79±0,50*
Пролін	8,73±0,54	8,00±0,54
Гліцин	7,11±0,46	7,66±0,23
Аланін	12,32±0,72	13,60±0,64
Цистеїн	3,86±0,29	1,11±0,07*
Валін	10,50±0,43	9,34±0,30*
Метіонін	1,32±0,07	1,39±0,08
Ізолейцин	2,99±0,25	2,97±0,10
Лейцин	6,30±0,42	6,39±0,17
Тирозин	5,08±0,35	4,62±0,33
Фенілаланін	3,67±0,28	4,44±0,24*

Примітки: * — статистична відмінність між показниками в групах здорових і хворих дітей, $p < 0,05$; статистичний висновок встановлено на основі відповідної нумерації критеріїв: критерію Стьюдента (t), критерію Манна-Уїтні (U), коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s), критерію χ^2 Пірсона (χ^2).

Таблиця 2

Показники амінокислот ($M \pm m$) у дітей, хворих на бронхіальну астму, в групах порівняння (мг %)

Аміно-кислота	Практично здорові, n=20 мг %	БА, n=28	2а, до 5 років, n=9	2б, після 6 років, n=8	3а, необтяжений алергоанамнез, n=9	3б, обтяжений алергоанамнез, n=8	4а, тяжкий перебіг, n=13	4б, середньотяжкий перебіг, n=15
Лізин	9,04±0,51	7,48±0,49*	8,73±0,40	6,38±1,25*	8,24±0,81	6,93±1,10*	7,61±0,23*	7,38±0,69*
Гістидин	5,15±0,33	3,81±0,19*	4,54±0,31	3,65±0,33*	4,30±0,37*	3,92±0,31*	3,73±0,32*	3,87±0,24*
Аргінін	5,97±0,28	5,89±0,32	6,20±0,33	5,95±0,76	5,83±0,59	6,36±0,52	6,19±0,39	5,64±0,48
Орнітин	3,42±0,24	3,40±0,19	3,11±0,19	3,77±0,51	3,40±0,35	3,44±0,43	3,22±0,23	3,54±0,30
О-пролін	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Аспарагінова кислота	0,77±0,04	2,31±0,12*	2,23±0,23*	2,26±0,17*	2,14±0,16*	2,36±0,24*	2,64±0,19*#	2,04±0,12*#
Треонін	5,74±0,37	5,51±0,25	5,27±0,39	5,80±0,45	5,36±0,25	5,70±0,58	5,0±0,43#	5,93±0,26#
Серин	5,70±0,39	6,32±0,17	6,28±0,26	6,06±0,28	5,90±0,28	6,49±0,20*	6,47±0,26*	6,20±0,23
Глутамінова кислота	2,32±0,27	5,79±0,50*	4,81±0,80*	6,30±0,85*	4,79±0,82*	6,33±0,82*	6,19±0,84*	5,47±0,62*
Пролін	8,73±0,54	8,00±0,54	7,28±0,82	8,85±0,81	8,71±0,61	7,24±1,03	7,06±0,69*	8,75±0,78
Гліцин	7,11±0,46	7,66±0,23	6,99±0,24#	8,27±0,45*#	7,04±0,29#	8,22±0,43*#	7,10±0,35#	8,10±0,27*#
Аланін	12,32±0,72	13,60±0,64	12,91±1,09	14,45±1,24	13,48±0,90	13,81±1,48	12,51±0,96	14,48±0,81*
Цистеїн	3,86±0,29	1,11±0,07*	1,25±0,09*	1,04±0,14*	1,24±0,11*	1,05±0,12*	1,20±0,12*	1,03±0,08*
Валін	10,50±0,43	9,34±0,30*	9,98±0,60#	8,40±0,30*#	9,46±0,67	8,99±0,40*	10,16±0,50#	8,68±0,28*#
Метіонін	1,32±0,07	1,39±0,08	1,29±0,09	1,35±0,16	1,47±0,13#	1,15±0,06*#	1,37±0,08	1,41±0,12
Ізолейцин	2,99±0,25	2,97±0,10	3,00±0,15	2,86±0,21	3,01±0,19	2,85±0,15	3,03±0,17	2,92±0,13
Лейцин	6,30±0,42	6,39±0,17	6,76±0,24	6,07±0,31	6,49±0,26	6,38±0,34	6,69±0,30	6,15±0,18
Тирозин	5,08±0,35	4,62±0,33	5,10±0,67	4,23±0,58	5,11±0,53	4,22±0,74	4,89±0,54	4,40±0,41
Фенілаланін	3,67±0,28	4,44±0,24*	4,28±0,2*	4,33±0,47	4,05±0,19	4,59±0,47*	4,95±0,39*#	4,03±0,26#

Примітки: * — статистична відмінність між показниками в групах здорових і хворих дітей, $p < 0,05$; # — між показниками груп порівняння (а і б), $p < 0,05$.

у дослідження проходили уніфікований медичний огляд згідно з рекомендаціями МОЗ України та Глобальної ініціативи діагностики та лікування бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma). За результатами клінічних обстежень та відповідно до симптомів, у всіх хворих дітей встановлено персистуючу БА середньої тяжкості. Розподіл хворих за статтю та віком, характером і тяжкістю захворювання в групах був однорідним. У період обстеження всі хворі були в стадії клінічної ремісії.

Від батьків чи опікунів пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у науковому дослідженні, проведено відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації.

Зібраний матеріал досліджено в Інституті біохімії імені О.В. Палладіна НАМН України. Кількість амінокислот у сироватці крові та в КВП виміряно в одиницях — мг %.

Статистична обробка отриманих результатів здійснена на персональному комп'ютері з використанням Microsoft Office Excel 2010. Для порівняння кількісних ознак застосовано параметричні (t-критерій Стьюдента) і непараметричні (U-критерій Манна-Уїтні) критерії. Дані подано у вигляді середніх значень і помилки середнього ($M \pm m$) та довірчого

інтервалу (95% ДІ). Аналіз відмінності частот у двох незалежних групах проведено з використанням таблиць спряженості 3×2 за критерієм χ^2 Пірсона. Для оцінки тісноти (сили) та напрямку кореляційного зв'язку між двома ознаками застосовано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s) та коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (r). Статистично значущими вважалися відмінності даних і кореляція між даними при $p < 0,05$, що відповідає критеріям, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінку вмісту амінокислотного складу сироватки крові в дітей, хворих на БА, проведено порівняно з показниками амінокислот у сироватці крові практично здорових дітей і підлітків (табл. 1).

Обстежені діти, хворі на БА, були поділені на такі групи. Залежно від початку нападів бронхіальної обструкції: 2а група (n=9) — з початком нападів до 5 років, 2б група (n=8) — з початком нападів із 6 років. Залежно від алергологічного анамнезу: 3а група (n=9) — без обтяженого алергологічного анамнезу; 3б група (n=8) — з обтяженим алергологічним анамнезом. Залежно від тяжкості перебігу БА:

Таблиця 3

Статистичний висновок про наявність значущих відмінностей у показниках амінокислот (мг %) між групами порівняння дітей, хворих на бронхіальну астму

Амінокислота, % мг	Група порівняння хворих дітей		
	2а / 2б (2а, n=9; 2б, n=8)	3а / 3б (3а, n=9; 3б, n=8)	4а / 4б (4а, n=13; 4б, n=15)
Треонін			2. $U_{Эмп} = 51$ $U_{кр} = 42-55$ $p < 0,05$ 3. $r_s = 0,445$, $r_{кр} = 0,38-0,49$, $p < 0,05$ 4. $\chi^2 = 9,932$, $\chi^{2кр} = 9,21$, $p < 0,01$
Гліцин	1. $t = 2,53$, $t_{кр} = 2,131$, $p < 0,05$ 2. $U_{Эмп} = 12$ $U_{кр} = 11-18$, $p < 0,05$	1. $t = 2,29$, $t_{кр} = 2,131$ $p < 0,05$, 2. $U_{Эмп} = 16$ $U_{кр} = 11-18$ $p < 0,05$ 3. $r_s = 0,563$, $r_{кр} = 0,48-0,62$, $p < 0,05$ 4. $\chi^2 = 4,412$, $\chi^{2кр} = 3,841$, $p < 0,05$	1. $t = 2,25$, $t_{кр} = 2,064$, $p < 0,05$ 2. $U_{Эмп} = 48$ $U_{кр} = 42-55$, $p < 0,05$ 3. $r_s = 0,454$, $r_{кр} = 0,38-0,49$, $p < 0,05$
Валін	1. $t = 2,33$, $t_{кр} = 2,131$ $p < 0,05$ 2. $U_{Эмп} = 15$, $U_{кр} = 11-18$, $p < 0,05$		1. $t = 2,57$, $t_{кр} = 2,064$, $p < 0,05$ 2. $U_{Эмп} = 36$ $U_{кр} = 42-55$ $p < 0,01$ 3. $r_s = -0,535$, $r_{кр} = 0,38-0,49$, $p < 0,01$
Метіонін		1. $t = 2,20$, $t_{кр} = 2,131$ $p < 0,05$, 2. $U_{Эмп} = 14$, $U_{кр} = 11-18$, $p < 0,05$ 4. $\chi^2 = 4,286$, $\chi^{2кр} = 3,841$, $p < 0,05$	
Фенілаланін			1. $t = 1,96$, $t_{кр} = 2,064$, $p > 0,05$ 2. $U_{Эмп} = 34$, $U_{кр} = 42-55$, $p < 0,01$ 3. $r_s = -0,487$, $r_{кр} = 0,38-0,49$, $p < 0,05$ 4. $\chi^2 = 3,958$, $\chi^{2кр} = 3,841$, $p < 0,05$

Примітка. Статистичний висновок встановлено на основі відповідної нумерації критеріїв: 1. критерію Стьюдента (t); 2. критерію Манна-Уїтні (U); 3. коефіцієнта кореляції Спірмена (rs); 4. критерію χ^2 Пірсона (χ^2).

4а група (n=13) — із тяжким перебігом хвороби, 4б група (n=15) — із середньотяжким перебігом. У зазначених групах вивчено вміст амінокислотного складу в сироватці крові.

При кількісному аналізі амінокислотного спектра сироватки крові дітей, хворих на БА, у 100% виявлено підвищений вміст аспарагінової кислоти ($p < 0,01$), у 88,9% дітей — глутамінової кислоти ($p < 0,01$), у 63% дітей — фенілаланіну ($p < 0,05$). І, навпаки, у 100% дітей, хворих на БА, значно знижені показники цистеїну ($p < 0,01$), у 59,3% дітей — лізину, у 81,5% дітей — гістидину, у 55,6% — валіну ($p < 0,05$).

При якісному аналізі амінокислотного складу сироватки крові (табл. 2) встановлено статистичні відмінності між показниками у групах порівняння: у 62,5% дітей 2б групи виявлено підвищення гліцину на 18,3% та у 66,7% дітей зниження вмісту валіну на 15,8% ($p < 0,05$) проти 2а групи.

У 62,5% дітей групи 3б виявлено підвищення вмісту гліцину на 16,8% ($p < 0,05$), а у 55,5% дітей — зниження метіоніну ($p < 0,05$) проти 3а групи.

Встановлено статистичні відмінності між вмістом амінокислот сироватки крові залежно від перебігу захворювання: у 83,3% дітей 4а групи виявлено підвищення вмісту аспарагінової кислоти на 22,7%; фенілаланіну — на 18,6%, валіну — на 14,16; у 66,7% дітей зниження треоніну на 15,4% і гліцину — на 12,3% ($p < 0,05$) проти 4б групи.

Під час статистичного аналізу отриманих даних за допомогою методу рангової кореляції Спірмена виявлено пряму залежність помірної сили між перебігом захворювання та відсотковим вмістом у мг треоніну ($r_s = 0,445$, $p < 0,05$) і гліцину ($r_s = 0,454$, $p < 0,05$) у сироватці крові та зворотну, більшої сили, відносно показника фенілаланіну ($r_s = -0,487$, $p < 0,05$). Найбільш сильний зв'язок відмічено між тяжкістю захворювання та показником валіну ($r_s = -0,535$, $p < 0,01$).

Так, можна стверджувати (статистично доведено наявністю як кількісних, так і якісних розбіжностей), що в групах дітей є різниці в показниках (табл. 3); у групі з наявністю обтяженого анамнезу — гліцину та метіоніну, у групі залежно від початку нападів бронхіальної обструкції — гліцину та валіну, у групі залежно від тяжкості перебігу захворювання — гліцину, валіну, треоніну та фенілаланіну.

Проведено статистичний аналіз амінокислотного складу КВП і встановлено статистичну відмінність залежно від тяжкості перебігу — підвищення вмісту амінокислоти гліцину у 4а групі на 43,9% проти 4б групи ($p < 0,05$).

З метою розгляду взаємодії амінокислот в амінокислотному спектрі в сироватці крові та КВП вивчено кореляційні зв'язки пар амінокислот.

При кореляційному аналізі амінокислотного складу у сироватці крові та КВП встановлено як прямі, так і зворотні кореляційні зв'язки.

У сироватці крові — сильна кореляція: Фен—Асп (0,70); пряма помірна кореляція (0,61–0,63): Ліз—Гіс, Асп—Глу, Фен—Глу, Фен—Асп; зворотна помірна кореляція (-0,53–0,56): Ліз—Глу, Вал—Глі, Фен—Гіс, Фен—Тре.

У КВП — пряма помірна кореляція (0,54–0,59): Тре—Сер, Глі—Асп, Глі—Ала, Лей—Гле, Фен—Тир; зворотна помірна кореляція (-0,50–0,55): Глі—Ліз, Глі—Цис, Арг—Тир, Фен—Арг. Будь-якого кореляційного зв'язку між амінокислотами сироватки крові та КВП не встановлено. Виявлені кореляційні зв'язки між окремими амінокислотами в сироватці крові та КВП вказують на специфічність амінокислотного обміну, яка характерна для дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону.

Висновки

У дітей, хворих на БА, визначаються зміни в амінокислотному складі сироватки крові:

підвищення вмісту глутамінової кислоти в 2,5 разу та аспарагінової кислоти в 3 рази ($p < 0,05$) і зниження вмісту цистеїну в 3,5 разу ($p < 0,05$), що свідчить про інтенсивність метаболічного обміну та виснаження системи антиоксидантного захисту. Виявлені зміни зберігаються в період клінічної ремісії та вказують на специфічність амінокислотного обміну, яка характерна для дітей, хворих на БА, з екологічно несприятливого регіону.

Доведено пряму кореляційну залежність між концентрацією гліцину ($p < 0,05$) і метіоніну ($p < 0,05$) у сироватці крові та обтяженим сімейним алергологічним анамнезом.

Таким чином, виявлені зміни в спектрі амінокислот сироватки крові (гліцину і метіоніну) в дітей з обтяженим алергологічним анамнезом можуть бути додатковим прогностичним діагностичним критерієм БА.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю.Г. Вивчення амінокислот конденсату видихуваного повітря у дітей з неспецифічними захворюваннями органів дихання / Ю.Г. Антипкін, Н.О. Радченко, Т.Г. Надточій // Перинатологія і педіатрія. — 2010. — № 4 (44). — С. 56–60.
2. Антипкін Ю.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець // Здоров'я України. — 2010. — № 3 (14). — С. 39–41.
3. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на содержание белка и аминокислотный состав биомассы стрептомицетов / С.А. Бурцева, О.М. Постолакий, А.А. Братухина [и др.] // Электронная обработка материалов. — 2012. — № 48 (4). — С. 76–82.
4. Воротняк Т.М. Вдосконалення лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від активності хронічного запалення бронхів : автореф. дис. ... к.мед.н. / Т.М. Воротняк. — Одеса, 2009. — 27 с.
5. Диагностическая значимость среднелетучих органических соединений в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Т.Н. Анохина, Э.Х. Анаев, А.И. Ревельский [и др.] // Пульмонология. — 2011. — № 4. — С. 71–75.
6. Донос А.А. Профиль свободных аминокислот в сыворотке крови как показатель иммунного статуса часто болеющих детей и детей с острой пневмонией / А.А. Донос, С.Н. Гараева, А.И. Леорда // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки. — 2015. — № 12 (21). — С. 60–63.
7. Завальська Т.В. Незамінні амінокислоти сироватки крові у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію / Т.В. Завальська // Доп. НАН України. — 2015. — № 5. — С. 173–179.
8. Значение протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха при диагностике хронической обструктивной болезни легких и пневмонии / Э.Х. Анаев, М.Э. Кушаева, В.С. Курова [и др.] // Пульмонология. — 2012. — Т. 5. — С. 5–9.
9. Казак С.С. Замінна амінокислота — незамінна складова комплексного лікування хронічних захворювань у дітей та підлітків / С.С. Казак, А.Б. Віленський, О.В. Солдатова // Здоров'я дитини. — 2007. — № 6 (9). — С. 21–28.
10. Клименко В.А. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме / В.А. Клименко, Д.Н. Криворотько // Здоров'я дитини. — 2011. — № 1 (28). — С. 138–143.
11. Копылов Ф.Ю. Перспективы диагностики различных заболеваний по составу выдыхаемого воздуха / Ф.Ю. Копылов, А.Л. Сыркин, П.Ш. Чомахидзе // Клиническая медицина. — 2013. — № 10. — С. 16–21.
12. Литвинец Л.Я. Окисляющий стресс та антиоксидантний захист у дітей із різним ступенем контролю за бронхіальною астмою / Л.Я. Литвинец // Здоров'я дитини. — 2013. — № 8 (51). — С. 71–74.
13. Оцінка діагностичної цінності визначення вільних амінокислот в крові хворих на запальні та онкологічні захворювання верхніх дихальних шляхів / Н.В. Гринь, Ю.Б. Бурлака, Ю.В. Шукліна [та ін.] // Лабораторна діагностика. — 2013. — № 2 (64). — С. 14–18.
14. Полонников А.В. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы / А.В. Полонников, В.П. Иванов, А.Д. Богомазов // Биомедицинская химия. — 2015. — Т. 61, вып. 4. — С. 427–439.
15. Протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха в целях диагностики патологий дыхательной системы / А.С. Кононихин, К.Ю. Федорченко, А.М. Рябоконт [и др.] // Биомедицинская химия. — 2015. — Т. 61, № 6. — С. 777–780.
16. Ранняя диагностика рака легкого на основе анализа протеома конденсата выдыхаемого воздуха / К.Ю. Федорченко, А.М. Рябоконт, А.С. Кононихин [и др.] // Вестник Московского университета. — Серия 2: Химия. — 2016. — № 2. — С. 112–120.
17. Русин В.І. Уміст вільних амінокислот сироватки крові у хворих із хронічним панкреатитом / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Н.Ю. Курчак // Гастроентерологія. — 2013. — № 3 (49). — С. 123–126.
18. Северин Е.С. Биохимия: учебник для вузов / Е.С. Северин. — Москва : ГЭОТАРмедиа, 2003. — 779 с.
19. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. — 2012. — № 1. — С. 5–10.
20. Сравнительный протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с раком легкого методом масс спектрометрии

- высокого разрешения / А.М. Рябокони, Э.Х. Анаев, А.С. Кононихин [и др.] // Пульмонология. — 2014. — № 1. — С. 5—11.
21. Фёдоров В.И. Белки, пептиды и аминокислоты выдыхаемого воздуха как маркеры бронхо-легочных заболеваний (обзор литературы) / В.И. Фёдоров, А.А. Карапузиков, М.К. Старикова // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — Т. 12, № 6. — С. 167—174.
 22. Федосеева Н.М. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей / Н.М. Федосеева, Ю.М. Перельман // Бюллетень. — 2008. — Вып. 29. — С. 38—44.
 23. Шейбак В.М. Аргинин и иммунная система — возможные механизмы взаимодействия / В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец // Вестник ВГМУ. — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 6—13.
 24. Шмуліч О.В. Амінокислотний пул крові дітей, хворих на алергійні захворювання / О.В. Шмуліч // Анналі Мечниковського інституту. — 2014. — № 1. — С. 57—60.
 25. Borrill Z.L. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD / Z.L. Borrill, K. Roy, D. Singh // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 32 (2). — P. 472—486.
 26. Determination of Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Perspective Way in Bronchial Asthma Diagnostics / K. Syslova, P. Kacer, M. Kuzma [et al.] // Bronchial Asthma — Emerging Therapeutic Strategies / ed. E. Sapey. — InTech. Rijeka. Croatia, 2012. — P. 37—74.
 27. Fischer B.M. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease anti-protease imbalance, and inflammation / B.M. Fischer, E. Pavlisko, J.A. Voynow // Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. — 2011. — Vol. 6. — P. 413—421.
 28. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015 [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.ginasthma.org>. — Title from screen.
 29. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos [et al.] // Allergy. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 976—997.
 30. MacNee W. Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / W. MacNee // Biochem. Soc. Trans. — 2009. — Vol. 37 (Pt. 4). — P. 819—823.
 31. Montuschi P. Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications / P. Montuschi // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. — 2007. — Vol. 1 (1). — P. 5—23.
 32. Oxidative Stress in Asthma / Umit M. Sahiner, Esra Birben, Serpil Erzurum // World Allergy Organ J. — 2011. — Oct.; Vol. 4 (10). — P. 151—158.
 33. Simultaneous determination of 3-nitrotyrosine, tyrosine, hydroxyproline and proline in exhaled breath condensate by hydrophilic interaction liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry / A. Conventz, A. Musiol, C. Brodowsky [et al.] // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. — 2007. — Vol. 860, № 1. — P. 78—85.

Сведения об авторах:

Антипкин Юрий Геннадиевич — академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-67.

Чумаченко Нина Григорьевна — мл.н.с. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 15.06.2017 г.

УДК 616.833-006.38.03-053

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, В.В. Демянишина

Клінічні особливості нейрофіброматозу 1 типу у дітей: асоціація з примітивною нейроектодермальною пухлиною

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):106-114; doi 10.15574/PP.2017.72.106

Мета — визначити особливості діагностики нейрофіброматозу в дітей на основі клінічних та гістологічних методів обстеження.

Пацієнти та методи. Проведено ретроспективний аналіз 35 історій хвороб дітей, хворих на нейрофіброматоз 1 типу, що знаходилися на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, віком від 1 до 17 років за період 2009–2016 рр.

Результати. Визначення гендерних та вікових особливостей нейрофіброматозу в дітей показало, що переважно на нейрофіброматоз хворіють дівчатка віком 7–11 років (44,44±4,0%). У клінічній картині у 25 (71,4±5,6%) дітей з нейрофіброматозом були пігментні плями. У 15 (42,8±4,9%) дітей пальпувалися шкірні нейрофіброми у вигляді пухлиноподібних утворень куполовидної форми. Гліома зорового нерва діагностувалася у 10 (29,0±4,6%) пацієнтів із нейрофіброматозом 1 типу, переважно в дітей до 6 років, яка клінічно проявлялася проптозом, зниженням гостроти зору. Аналіз спадковості показав, що 22 (62,9±5,6%) дітини мали обтяжену спадковість. В однієї дитини з нейрофіброматозом 1 типу діагностувався гострий лімфобластний лейкоз, ще в однієї дитини — інтрамедулярна примітивна нейроектодермальна пухлина.

Висновки. Проведені дослідження свідчать про необхідність досконалого вивчення особливостей клінічного перебігу нейрофіброматозу в дітей. Захворювання має високий ступінь фенотипової різноманітності, включає вроджені вади шкіри, нервової системи, сітківки, кісткової системи та високий ризик розвитку злоякісних новоутворень, що ускладнює перебіг захворювання, потребує системної медикаментозної корекції (у тому числі проведення хіміотерапії) та, нерідко, хірургічного втручання.

Ключові слова: нейрофіброматоз, примітивна нейроектодермальна пухлина, діти.

Clinical features of neurofibromatosis type 1 in children: association with primitive neuroectodermal tumor

V.M. Dudnyk, V.G. Furman, V.V. Demianyshyna

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Objective: to study clinical features of neurofibromatosis in children on the basis of clinical and histological methods.

Material and methods. We performed a retrospective chart analysis of 35 children aged from 1 to 17 y.o. with neurofibromatosis type 1 who were on inpatient treatment in the hematological department in Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital during 2009-2016.

Results. The determination of gender and age characteristics of neurofibromatosis in children showed that girls aged from 7 to 11 are mostly affected by neurofibromatosis (44.44±4.0%). The disease manifested by pigmented spots «cafe-au-lait» in 25 children (71.4±5.6%) and palpated dermal neurofibromas in 15 children (42.8±4.9%). Optic nerve glioma was diagnosed in 10 (29±4.6%) of patients, predominantly in children under 6 years of age, clinically presented with proptosis, reduced visual acuity. The analysis of heredity showed that 22 children had relatives with neurofibromatosis. One child with neurofibromatosis was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, and one child had an intramedullary primitive neuroectodermal tumor.

Conclusions. Our research indicated the need for a detailed study of the peculiarity of neurofibromatosis in children. The disease has a high phenotypic diversity, including the congenital malformations of the skin, the nervous system, the retina, the skeletal system, increased risk of malignant tumors, which complicate the course of the disease. Variety of clinical signs requires systemic drug therapy, including chemotherapy, and often needs surgical treatment.

Key words: neurofibromatosis, primitive neuroectodermal tumor, children.

Клинические особенности нейрофиброматоза 1 типа у детей: ассоциация с примитивной нейроектодермальной опухолью

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, В.В. Демянишина

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Цель — определить особенности диагностики нейрофиброматоза у детей на основании клинических и гистологических методов обследования.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 35 историй болезни детей, больных нейрофиброматозом 1 типа, в возрасте от 1 до 17 лет, которые находились на стационарном лечении в онкогематологическом отделении Винницкой областной детской клинической больницы в период 2009–2016 гг.

Результаты. Определение половых и возрастных особенностей нейрофиброматоза у детей, согласно данным наших исследований, показало, что нейрофиброматозом преимущественно болеют девочки в возрасте 7–11 лет (44,44±4,0%). Клиническая картина заболевания характеризовалась наличием у 25 (71,4±5,6%) детей пятен цвета «кофе с молоком», у 15 (42,8±4,9%) детей пальпировались кожные нейрофибромы. Глиома зрительного нерва диагностировалась у 10 (29±4,6%) пациентов, преимущественно у детей до 6 лет, которая клинически проявлялась проптозом, снижением зрения. Анализ наследственности показал, что 22 (62,9±5,6%) ребенка имели отягощенную наследственность и получили мутантный ген от родителей. У одного ребенка с нейрофиброматозом диагностировался острый лимфобластный лейкоз, еще у одного ребенка — интрамедулярная примитивная нейроектодермальная опухоль.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости углубленного изучения особенностей нейрофиброматоза у детей. Заболевание имеет высокую степень фенотипичного разнообразия, включая врожденные пороки кожи, нервной системы, сетчатки, костной системы и высокий риск возникновения злокачественных новообразований, что усложняет течение заболевания, требует систематической медикаментозной коррекции (в том числе проведение химиотерапии) и, нередко, хирургического вмешательства.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, примитивная нейроектодермальная опухоль, дети.

Вступ

Застосування високоінформативних методів діагностики в практиці лікаря загальної практики та педіатра дало змогу збільшити частоту виявлення нейрофіброматозу в дітей. Нейрофіброматоз (НФ) є найбільш поширеним спадковим захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування. Частота випадків НФ1 становить від 1:2500 до 1:3000 новонароджених, тоді як НФ2 та шваноматоз зустрічається з частотою 1:25000 — 1:100000 новонароджених [4, 17, 19]. Захворювання включає 3 форми: НФ1, НФ2 та шваноматоз. НФ1 — найпоширеніший тип серед усіх та відомий також як периферійний або класичний. НФ1 — найбільш відомий факоматоз, який має високий ступінь фенотипової різноманітності та включає вроджені вади шкіри, нервової системи, сітківки, кісткової системи та багато інших проявів, які ускладнюють діагностику та лікування [4].

Захворювання зумовлене мутацією в гені НФ1, який знаходиться на 17q11.2 хромосомі та кодує білок нейрофібромін. Цей ген містить 57 екзонів і близько 280kb геномічної ДНК та являється геном, де відбувається найбільша кількість спонтанних мутацій серед усього людського геному [19]. У 50% випадків захворювання передається від хворих батьків дітям, але в інших 50% усіх випадків — це мутація *de novo*. Пенетрантність гену досягає 100% до 5-річного віку.

Нейрофібромін є супресором пухлин та експресується в багатьох клітинах, здебільшого в нервових клітинах, клітинах глії, швановських клітинах та в молодих меланоцитах. Цей білок також є регулятором активності гуанозинтрифосфатази (GTPase-activating protein, GAP) і служить регулятором сигналів для проліферації та диференціації [6].

Синтез патологічного нейрофіброміну зумовлює порушення його функцій та приводить до неконтрольованої проліферації. Швановські клітини в нейрофібромах, меланоцити в плямах «кави з молоком» мають мутації в обох алелях НФ1, включаючи вроджені та набуті соматичні мутації, і вважаються первинними пухлинними клітинами в їх відповідній шкірній маніфестації.

НФ1 — це клінічний діагноз, який встановлюється на основі діагностичних критеріїв, визначених у 1987 р. Національним Інститутом Здоров'я (NIH), із них 7 основних, з яких 2 критерії мають бути виявлені в пацієнта:

6 та більше плям кольору за типом «кава з молоком» >5 мм у діаметрі в препубертаті або >15 мм у післяпубертатному періоді; 2 та більше нейрофібром будь-якого типу або 1 плексиформна нейрофіброма; веснянки у пахових чи пахових ділянках; гліома зорового нерва; 2 та більше вузлики Ліша; ураження кісток, такі як дисплазія крил клиновидної кістки або витончення кісткової кори з/без псевдоартрозу; наявність у родині хворих на НФ1 родичів першого порядку (батьки, сиблінги, діти) [4, 8].

Ці діагностичні критерії є високоспецифічними для дорослих із НФ1, але враховуючи, що в ранньому віці, особливо до 8 років, симптоми можуть ще не проявитися, вони не є високоспецифічними для дітей. Ретроспективні дослідження близько 1900 хворих НФ1 показали, що в 46% спорадичних випадків діагностичні критерії не виявлялися до 1 року, хоча до 8 років відповідні критерії були виявлені у 97% хворих, а до 20 років — у 100% [4].

Шкірна маніфестація НФ1 є вирішальною ознакою для цього мультисистемного захворювання. Ознаки пігментації шкіри — плями кольору «кави з молоком», веснянки в пахових та пахових складках, генералізована гіперпігментація, пухлинні утворення на шкірі — шкірні нейрофіброми, плексиформні нейрофіброми, голубо-червоні та псевдоатрофічні плями належать до основних проявів шкірного синдрому при НФ1. До додаткових шкірних симптомів, які зустрічаються рідше, належать ювенільні ксантогранульоми, глобусні пухлини, меланома, свербіж шкіри [6].

Плями кольору «кави з молоком» є класичним симптомом для НФ1 та виявляються у 99% хворих до 1 року [8]. Вони являють собою чітко окреслені з рівними краями гомогенні плями, які за кольором варіюють від світлого до темно-коричневого. У загальній популяції поширеність поодиноких плям «кави з молоком» сягає від 3 до 36%, а множинні зустрічаються рідше ніж у 1% здорового населення. У хворих на НФ1 у ділянках плям знаходяться меланоцити, перенасичені меланіном, і гігантські меланосоми.

Дифузна пігментація в шкірних складках, за типом веснянок (симптом Кроува), є патогномонічною для НФ1 та виявляється у 85% хворих [8]. Цей симптом за частотою посідає друге місце після плям «кави з молоком» і виникає в період між 3 та 5 роками в аксілярних та пахових ділянках найчастіше, а також на шії, під грудьми, навколо губ та навіть на тулу-

бі. Їх розмір коливається у межах 1–3 мм, на відміну від плям «кави з молоком». Причина їх виникнення не з'ясована.

Шкірні нейрофіброми являють собою куполоподібні, м'які, м'ясисті тілесного кольору, або гіперпігментовані, різного розміру пухлинноподібні утворення, які можуть виникати будь-де. Зазвичай шкірні нейрофіброми з'являються в період пубертату та продовжують рости протягом усього життя. Вони містять у собі клітини Шванна, фібробласти та периневральні клітини, а також додатково колаген та екстрацелюлярний матрикс [1].

Плексиформні нейрофіброми зазвичай вроджені, поєднуються з гіперпігментацією та/або гіпертрихозом, та часто бувають сплутані з меланоцитарним невусом. Ці пухлини дифузні, ростуть уздовж нервових стовбурів і пальпаторно нагадують «сумку з червами». У 8–12% пацієнтів із НФ1 розвивається злаякісна пухлина периферичної нервової оболонки саме з плексиформних нейрофібром [7].

Окрім шкіри, НФ1 здатний уражати практично всі органи. Так, унаслідок дефіциту остеобластів та підвищеної тривалості життя остеокластів відбувається деградація кісткової тканини та формуються кісткові дефекти. До них належать сколіоз, дисплазії крил клиновидної кістки та довгих кісток, остеопенія/остеопороз. Деформації хребта серед пацієнтів із НФ1 значно поширені — більше ніж у 50% хворих [16]. Сколіоз зустрічається у 10–21% випадків та зазвичай маніфестує у віці до 10 років. Дисплазії довгих кісток зустрічаються близько у 14% пацієнтів на першому році життя. Найчастіше уражуються великогомілкові кістки, рідше — ліктьові, у вигляді вроджених псевдоартрозів та викривлень, що пов'язано з мезодермальною дисплазією [4].

Для НФ1 характерні офтальмологічні проблеми — вузлики Ліша та гліома зорового нерва. Вузлики Ліша є одним із діагностичних критеріїв хвороби та являють собою маленькі куполоподібні гіперпігментовані плями на райдужній оболонці ока, яка знижує зір пацієнта. У дітей до 6 років вузлики виявляються у 15–20% пацієнтів, а в дорослому віці — до 95% [2]. Дана патологія виявляється шляхом обстеження ока за допомогою щільної лампи. Гліома зорового нерва зустрічається у 15–20% пацієнтів із НФ1. Ця пухлина росте повільно та клінічно проявляється переважно до 6 років проптозом, зниженням гостроти зору або передчасним статевим дозріванням [3, 18].

У дітей, хворих на НФ1, часто можна зустріти певні порушення неврологічного та психіатричного здоров'я. Так, у більшості пацієнтів спостерігаються труднощі з навчанням, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю. Діти мають низьку успішність, погано читають та рахують, у них низький рівень IQ [5].

Кардіоваскулярні прояви у хворих на НФ1 зустрічаються у вигляді вроджених вад серця (у 2% хворих виявлено стеноз легеневої артерії), стенозу або аневризми ниркових артерій, артеріальної гіпертензії. Стеноз ниркових артерій зустрічається з частотою приблизно 2% серед хворих на НФ1 та може бути запідозрений у дітей з артеріальною гіпертензією [8].

Церебральні артеріопатії виявляються з частотою 2,5–6% та маніфестують як стеноз чи оклюзія внутрішніх каротид, середньої та передньої мозкових артерій, аневризми. Нейроваскулярні проблеми більш поширені в дітей після 6 років з ураженням зорових шляхів. Причина їх виникнення не відома, але вважається, що втрата функції нейрофіброміну веде до ангиогенезу шляхом проліферації ендотеліальних клітин та перицитів [6].

Здуття живота, біль, диспепсія, шлунково-кишкова кровотеча та закрепи можуть бути ознаками ураження шлунково-кишкового тракту у хворих на НФ1. У 6% хворих у дорослому віці виявляють гастроінтестинальні стромальні пухлини — мезенхімальні новоутворення, які найчастіше виникають у тонкій кишці і зумовлюють кишкову кровотечу та анемію. Карциноїдні пухлини зустрічаються у 1,5% дорослих пацієнтів, локалізуються переважно в дванадцятипалій кишці, маніфестують у вигляді жовтяниці, втрати маси тіла, кишкової кровотечі, анемії. Дисплазія ободової кишки зустрічається у 5% дітей, хворих на НФ1, та клінічно проявляється закрепами або кишковою непрохідністю [6, 8].

Пацієнти з НФ1 мають ризик розвитку злаякісних пухлин, який сягає 5–15%. Так, лише незначний відсоток злаякісних пухлин, які типово з'являються до 38 років зі старих нейрофібром, визначений як ускладнення захворювання. Малігнізація є однією з важливих причин смертності серед хворих на НФ1 [17].

НФ1 асоціюється з розвитком злаякісних новоутворень, особливо тих, які є похідними з нервового гребеня, таких як феохромоцитома, нейробластома, меланома, примітивна нейроектодермальна пухлина. Серед пухлин, які не походять з нервового гребеня, зустрічаються

пухлина Вільмса, рабдоміосаркома, злоякісна нодулярна гідраденома та лейкемія [7]. Злоякісні пухлини периферичної нервової оболонки є потенційною причиною смертності дорослих пацієнтів з НФ1. У хворих на НФ1, за даними деяких досліджень, також відмічається розвиток злоякісних лімфом, хоча механізм виникнення не з'ясований.

Хоча НФ1 часто поєднується зі злоякісними пухлинами нервової системи, примітивні нейроектодермальні пухлини (PNET) у таких хворих описуються в англійській літературі досить рідко [9, 10, 11, 13, 14]. PNET необхідно диференціювати з іншими пухлинами, такими як шванома, нейрофіброма, лімфома, злоякісні пухлини периферичних нервових оболонок (MPNST) [10].

PNET поділяють на примітивні нейроектодермальні пухлини ЦНС (сPNET) та периферичні примітивні нейроектодермальні пухлини (рPNET). сPNET належать до групи ембріональних пухлин та включають нейробластому, гангліобластому, медулоепітеліому, епендимобластому ЦНС. Периферичні примітивні нейроектодермальні пухлини здебільшого виникають із м'яких тканин та кісток поза нервовою системою і класифікуються разом із саркомою Юінга через їх гістологічну подібність [14].

Для верифікації PNET використовуються методи світлової мікроскопії та імуногістохімічного дослідження. Звичайна світлова мікроскопія пухлини показує недиференційовані, малі круглі клітини з однаковими, малими ядрами, схильними до формування розеток або псевдорозеток. Ці морфологічні ознаки дають змогу виключити, наприклад, саркому Юінга, але не виключають нефробластому.

Поглиблена диференційна діагностика потребує виконання розширеного імуногістохімічного дослідження, яке полягає у визначенні комбінацій експресованих антитіл. Так, для PNET характерна експресія CD 99 (MIC-2), що дає змогу диференціювати її з мілкоклітинною карциномою, нейробластомою, нефробластомою, але не з позакістковою саркомою Юінга. Саркома Юінга може бути виключена шляхом дослідження нейрональних маркерів, таких як нейрон-специфічна енолаза (NSE), синаптофізін, S-100, Leu-7, які позитивні при PNET та негативні при саркомі Юінга. Визначення віментину дає змогу виключити нейробластому [15].

Вивчення молекулярно-генетичних характеристик PNET дозволило ідентифікувати

пухлинспецифічні ураження геному, що являються промоторами неконтрольованої клональної проліферації та визначаються методом флуорисцентної *in situ* гібридизації (FISH) або ПЛР. Для PNET характерна реципрокна транслокація між хромосомами 11 та 22 (q24;q12), унаслідок якої синтезується патологічний білок EWS/FL11, а також цитогенетичні аномалії, як транслокація між 21-ю та 22-ю хромосомами (t(21;22) (q22;q12)), трисомія 8-ї та 12-ї хромосом [15].

Злоякісні пухлини периферичних нервових оболонок (MPNST) є найбільш поширеними пухлинами м'яких тканин, що асоційовані з НФ1. У загальній популяції MPNST досить рідкісні пухлини та у 50% всіх випадків вони поєднуються з НФ [12]. Ризик виникнення MPNST у пацієнтів з НФ1 становить 8–13% віком 20–35 років. Цей вид пухлини важко виявити, вона широко метастазує та має поганий прогноз. MPNST зазвичай виникає з клітин плексиформних нейрофібром. Хворого турбує в ділянці нейрофіброми постійний біль, який триває більше ніж місяць, або біль, який перериває сон, неврологічний дефіцит нез'ясованого походження, зміна структури нейрофіброми з м'якої на тверду, швидке збільшення розмірів пухлини [6]. Пацієнти, які отримували радіотерапевтичне лікування, мають підвищений ризик розвитку MPNST.

Диференційний діагноз нейрофіброматозу проводять з іншими формами НФ та НФ-подібними станами, синдромами, що супроводжуються надмірним ростом пухлин, схожими пігментними проявами та пухлинними захворюваннями, схожими на нейрофіброми [6, 8]:

1. Інші форми НФ та подібні до НФ захворювання:

- Сегментарна/мозаїчна форма НФ1.
- НФ 2 типу — мутація 22q11.2, білатеральні вестибулярні шваноми, шваноми черепних нервів, спинномозкових нервів, шкірні шваноми, епендимоми, гліоми, ювенільна катаракта, плями «кави з молоком».
- Шваноматоз — мутації INI-1, множинні шкірні шваноми, шваноми периферичних нервів та спинного мозку, вестибулярні шваноми не характерні.
- Синдром Легіуса — множинні плями «кави з молоком» без нейрофібром або інших пухлинних проявів, ліпоми, макроцефалія, когнітивні порушення.

2. Синдром надмірного росту пухлин:

- Синдром Кліппеля—Треноне—Вебера — шкірні гемангіоми, гемігіпертрофія варикозних вен.
- Синдром Протея — гіперостоз, гамартоматозний надмірний ріст тканин, епідермальні невуси.

3. Захворювання з подібними пігментними змінами:

- Синдром Мак-К'юна—Олбрайта — непостійні плями «кави з молоком», поліостатична фіброзна дисплазія.
- Синдром LEOPARD — множинні лентиго, гіпертелоризм очей, глухота, вроджені вади серця.

4. Захворювання з пухлинами, схожими на нейрофіброми:

- Множинні ліпоми — аутосомно-домінантний тип успадкування.
- Фіброматоз — множинні пухлини м'язів, шкіри, кісток та внутрішніх органів.
- Множинна ендокринна неоплазія типу 2В — феохромоцитома, м'язова неврома, медулярна карцинома щитоподібної залози, гастроінтестинальний гангліонейроматоз, марфаноїдний габітус.
- Синдром Баннаяна—Райлі—Рувакальба — множинні ліпоми, гемангіоми, макроцефалія, пігментні плями.

5. Синдроми, пов'язані з порушенням відношення:

- Гомозиготність за одним із генів, що зумовлюють спадковий неполіпозний рак ободової кишки — плями «кави з молоком», хворі сиблінги, але здорові батьки.

Мета роботи — визначити особливості діагностики НФ у дітей на основі клінічних та гістологічних методів обстеження.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети проведено ретроспективний аналіз 35 історій хвороб дітей, хворих на НФ1 та НФ2, які знаходилися на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, віком від 1 до 17 років за період 2009–2016 рр.

У всіх дітей проаналізовано клінічні дані (пігментні плями, нейрофіброми, ураження очей, у т.ч. гліома зорового нерву, судомний синдром, цереброастенічний синдром, порушення координації, деформації скелету, когнітивні порушення).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл дітей залежно від статі показав, що серед обстежених дітей було 17 (48,57±5,1%) хлопчиків і 18 (51,43±4,8%) дівчаток. Середній вік обстежених дітей становив 8,5±0,03 року. Визначення гендерних та вікових особливостей НФ у дітей за даними наших досліджень засвідчило, що здебільшого (44,44±4,0%) на НФ хворіють дівчатка віком 7–11 років.

У клінічній картині (табл. 1) у 25 (71,4±5,6%) дітей з НФ були наявні пігментні плями розмірами від 3 мм до великих ділянок пігментації в діаметрі до 3–4 см від слабко-коричневого забарвлення до інтенсивного темно-коричневого, здебільшого на шкірі передньої поверхні тулуба. У 15 (42,8±4,9%) дітей пальпувалися шкірні нейрофіброми у вигляді пухлиноподібних утворень куполо-

Таблиця 1

Розподіл дітей, хворих на нейрофіброматоз, за основними клінічними симптомами

Клінічні прояви	Абс.	%
Пігментні плями	25	71,4 ± 5,6
Нейрофіброми	15	42,8 ± 4,9
Порушення координації	10	28,6 ± 3,5
Цереброастенічний синдром	12	34,3 ± 3,4
Пухлини головного мозку	4	11,4 ± 3,1
Гліома зорового нерва	8	22,9 ± 3,7
Гострий лімфобластний лейкоз	1	2,6 ± 0,6
Інтрамедулярна примітивна нейроектодермальна пухлина	1	2,6 ± 0,6
Когнітивні порушення	8	22,9 ± 3,7
Деформації скелету	6	17,1 ± 3,4
Судомний синдром	2	5,7 ± 1,3

Таблиця 2

Розподіл дітей, хворих на нейрофіброматоз, залежно від успадкування

Спадковість	Кількість хворих дітей	
	абс.	%
Обтяжена	22	62,9 ± 5,6
Необтяжена	13	37,1 ± 2,4

видної форми, м'які, м'ясисті, тілесного кольору, різного розміру.

Гліома зорового нерва діагностувалася у 8 (22,9±3,7%) пацієнтів із НФ1, переважно в дітей до 6 років, яка клінічно проявлялася проптозом, зниженням гостроти зору.

В обстежених дітей, хворих на НФ1, спостерігалися порушення неврологічного та психічного здоров'я. Так, у 8 (22,9±3,7%) пацієнтів були труднощі з навчанням, синдром дефіциту

уваги з гіперактивністю. Діти мали низьку успішність, погано читали та рахували. Також у 12 (34,3±3,4%) пацієнтів відмічалися прояви цереброастеничного синдрому – головний біль, втомлюваність.

В однієї дитини з НФ1 діагностувався гострий лімфобластний лейкоз, ще в однієї дитини – інтрамедулярна примітивна нейроектодермальна пухлина.

З таблиці 2 видно, що 22 (62,9±5,6%) дитини мали обтяжену спадковість та отримали мутантний ген від батьків, а у 13 (37,1±2,4%) пацієнтів відсутні близькі родичі, хворі на НФ, вірогідно, у цих дітей відбулась мутація *de novo*.

Клінічний випадок. Дівчинка В., 6 років, звернулась 19.05.2015 р. у відділення нейрохірургії Вінницької обласної дитячої клінічної



Рис. 1. Плями кольору «кави з молоком» у ділянці задньої поверхні грудної клітки та передньої поверхні правого плеча

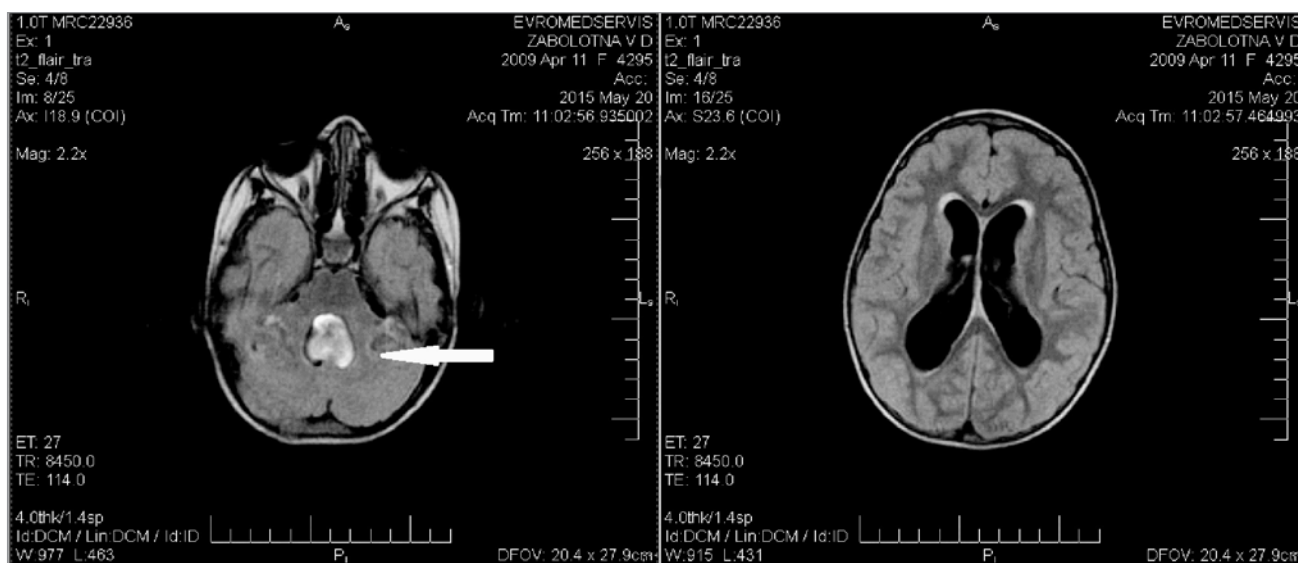


Рис. 2. Новоутворення в IV шлуночку з явищами оклюзійної гідроцефалії

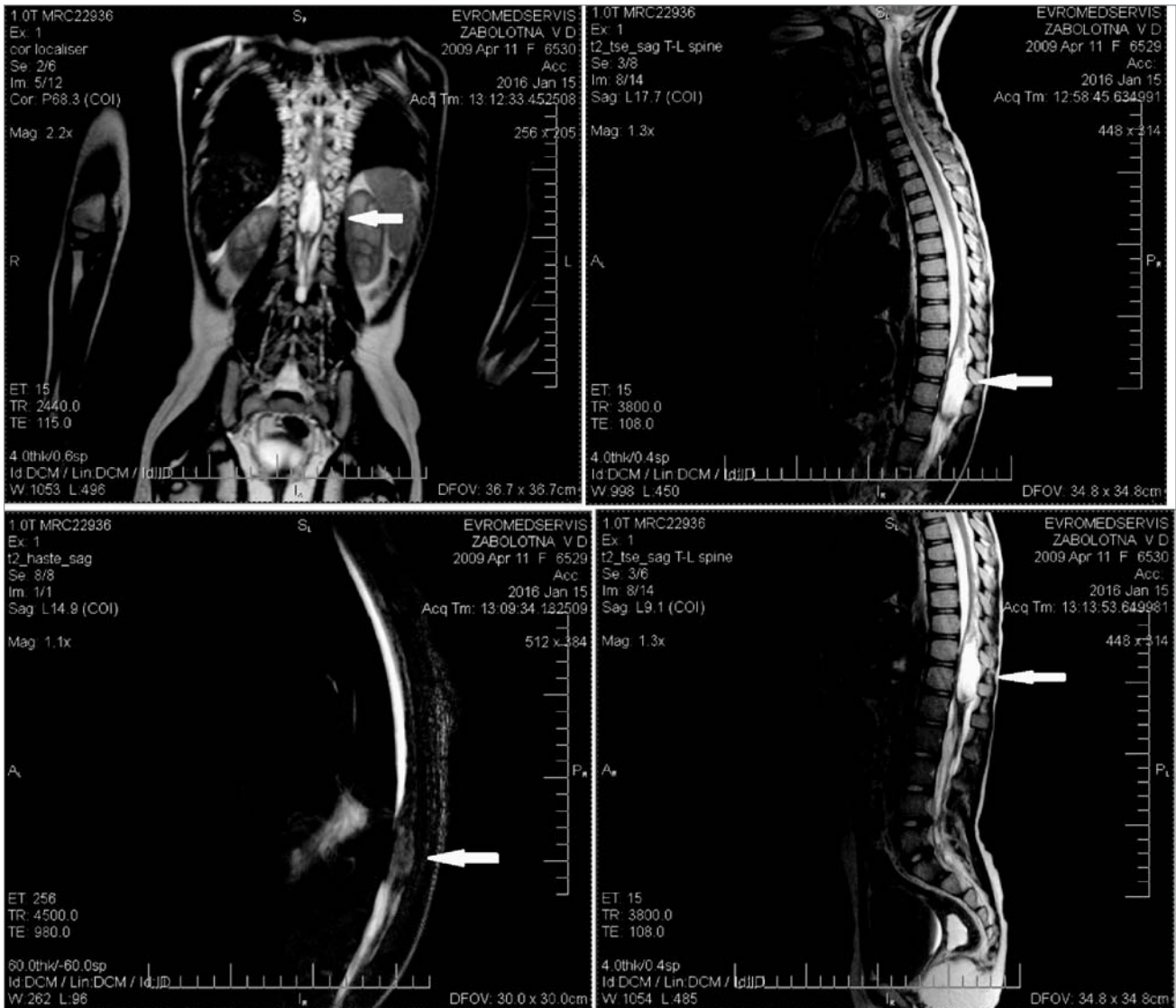


Рис. 3. МРТ спинного мозку: інтрамедулярна пухлина на рівні Th11-L1

лікарні зі скаргами на слабкість у нижніх кінцівках, некоординовані рухи у верхніх кінцівках, більше справа, періодичне блювання, здебільшого вранці, наявність пігментних плям кольору «кави з молоком» із локалізацією на передній та задній поверхні тулуба, стегнах (рис. 1).

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від I вагітності, яка перебігала без ускладнень. Сімейний анамнез не обтяжений. Нервово-психічний розвиток до 5 років — без порушень. Перші плями кольору «кави з молоком» на передній поверхні плеча та стегні з'явилися в однорічному віці.

За результатами проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку 20.05.2015 р. виявлено новоутворення в IV шлуночку з явищами оклюзійної гідроцефалії (рис. 2).

25.05.2015 р. направлена на консультацію в ДУ «Інститут нейрохірургії» м. Києва, де дитині про-

ведена вентрикулоперитонеостомія справа. До грудня 2015 р. знаходилася під спостереженням нейрохірургів. 19.12.15 р. — ревізія вентрикулярного кінця лікворозшунтуючого сполучення.

У січні 2016 р. у дитини з'явився біль у нижньопоперековому та нижньогрудному відділі хребта, погіршення рухів у нижніх кінцівках, виражена загальна слабкість, когнітивні порушення. У зв'язку з погіршенням стану направлена повторно в ДУ «Інститут нейрохірургії».

Неврологічний статус при госпіталізації: свідомість ясна, черепно-мозкові нерви без особливостей. Рухи та чутливість збережені. Сухожилльні та періостальні рефлексів однакові S=D. Патологічні ступні ознаки не виявлені.

Консультація ЛОР та окуліста: патологія не виявлена.

ЕМГ-дослідження від 26.01.2016 р.: швидкість проведення збудження нервами нижніх кінцівок у межах норми. Сила скорочення м'я-

зів-екстензорів та флексорів стоп і пальців у межах норми. За даними Н-рефлексу, підвищення рефлекторної збудливості спінальних мотонейронів поперекового потовщення: ознаки провідникової недостатності.

МРТ головного та спинного мозку від 15.01.2016 р.: на рівні головного мозку — множинні гіперінтенсивні ділянки: субкортикально на рівні правої та лівої гемісфери мозочку, на рівні хробака мозочку в діаметрі до 6 мм, на рівні базального відділу правої та лівої лобної долі від 2 мм до 5 мм в діаметрі, на рівні правої та лівої скроневих ділянок до 5–7 мм у діаметрі, на рівні прямої звивини правої лобної долі до 4 мм. При дослідженні спинного мозку виявлена інтрамедулярна пухлина на рівні Th11-L1 (рис. 3).

27.01.2016 р. проведено оперативне втручання — видалення інтрамедулярної пухлини спинного мозку.

Цитологічне дослідження біопсійного матеріалу від 08.02.2016 р.: при мікроскопічному дослідженні пухлини виявлено гіперцелюлярну низькодиференційовану пухлину з фокальними зонами некрозу. Клітини характеризуються збідненою цитоплазмою, наявністю інтенсивних базofilічних і плеоморфних ядер. Наявний атипичний мітоз.

Імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу: позитивні:CD99, нейрон-специфічна енолаза, віментин. Структурні ознаки відповідають примітивній нейроектодермальній пухлині.

На основі вищевикладених досліджень встановлено діагноз «Інтрамедулярна примітивна нейроектодермальна пухлина на рівні Th11-L1, задньої черепної ямки, з метастазами в ліквор. Клінічна форма 2. Стан після оперативного лікування (27.01.2016). Нейрофіброматоз 1 типу».

Після оперативного втручання призначено чотири блоки хіміотерапії (метатрексат, циклофосфан, вінкрістин, карбоплатина, етопозид) і курс променевої терапії на головний та спинний мозок, сумарна доза на головний мозок — 50 Гр та на спинний — 32 Гр. У травні 2016 р. після отриманого лікування проведено рестаді-

ювання. Констатовано пролонгацію *morbi* з метастазами по оболонках спинного мозку та метастазами в ліквор. Призначена 2-га лінія хіміотерапії за схемою комбінація етопозид із карбоплатиною. Позитивний ефект не отриманий, дитина переведена на паліативну терапію іринотекан в комбінації з темозоламідом. На сьогодні знаходиться на етапі 3-го блоку паліативної хіміотерапії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Примітивна нейроектодермальна пухлина в клінічному перебігу НФ1 є рідкісною асоціацією, яка ускладнює перебіг хвороби, потребує гістологічної верифікації та має несприятливий прогноз.

2. Визначення гендерних та вікових особливостей НФ у дітей за даними наших досліджень показало, що здебільшого на НФ хворіють дівчатка віком 7–11 років (44,44±4,0%).

3. У клінічній картині у 25 (71,4±5,6%) дітей з НФ були наявні пігментні плями. У 15 (42,8±4,9%) дітей пальпувалися шкірні нейрофіброми у вигляді пухлиноподібних утворень куполовидної форми. Гліома зорового нерву діагностувалася у 8 (22,9±3,7%) пацієнтів із НФ1, переважно в дітей до 6 років, яка клінічно проявлялася проптозом, зниженням гостроти зору.

4. В обстежених дітей, хворих на НФ1, спостерігалися порушення неврологічного та психічного здоров'я. Так, у 8 (22,9±3,7%) пацієнтів були труднощі з навчанням, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю. Діти мали низьку успішність, погано читали та рахували. Також 12 (34,3±3,4%) пацієнтів мали прояви церебростенічного синдрому — головний біль, втомлюваність.

5. Аналіз спадковості показав, що 22 (62,9±5,6%) дітини мали обтяжену сімейну спадковість, а у 13 (37,1±2,4%) пацієнтів відсутні близькі родичі, хворі на НФ, вірогідно, у цих дітей відбулася мутація *de novo*.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. A high-throughput put molecular data resource for cutaneous neurofibromas / S. Gosline, H. Weinberg, P. Knight [et al.] // Scientific data. — 2016. — doi:10.1038/sdata.2017.45.
2. Abaloun Y. Lisch nodule in neurofibromatosis type 1 / Y. Abaloun, Y. Ajhoun // Pan. Afr. Med. J. — 2017. — Vol. 27. — 218 p. — doi: 10.11604/pamj.2017.27.218.11517.
3. Albers A.C. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1 / A.C. Albers, D.H. Gutmann // Expert Rev Neurother. — 2009. — Vol. 9 (4). — P. 535—539. — doi: 10.1586/ern.09.4.
4. Boyd K.P. Neurofibromatosis type 1 / K.P. Boyd, B.R. Korf, A. Theos // J. Am. Acad. Dermatol. — 2009. — Vol. 61 (1). — P. 1—16. — doi:10.1016/j.jaad.2008.12.051.
5. Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 / P.E. Vaucheret, A. Lopez, C. Puga [et al.] // Neurologia. — 2017. — Vol. 17. — P. 30148—2. — doi: 10.1016/j.nrl.2017.02.010.
6. Ferner R.E. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management / R.E. Ferner, D.H. Gutmann // Handbook of Clinical Neurology. — 2013. — Vol. 115. — P. 940—955. — DOI:10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9.
7. Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): an increased risk of tumor complications in patients with NF1splice-site mutations? / A. Alkindy, N. Chuzhanova, U. Kini [et al.] // Human Genomics. — 2012. — Vol. 6. — 12 p. — doi:10.1186/1479-7364-6-12.
8. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 / R.E. Ferner, S.M. Huson, N. Thomas [et al.] // J. Med. Genet. — 2007. — Vol. 44. — P. 81—88. — doi: 10.1136/jmg.2006.045906.
9. Intraspinal primitive neuroectodermal tumor in a man with neurofibromatosis type 1: Case report and review of the literature / C.B. Mulholland, G. Barkhoudarian, M.E. Cornford, D.Q. McBride // Surg. Neurol. Int. — 2011. — Vol. 2. — P. 155. — doi: 10.4103/2152-7806.86835.
10. Lumbar region intra-spinal primitive neuroectodermal tumour (PNET) combined with neurofibromatosis type 1 / B. Sarmiento, A. Bujanda, C. Galan [et al.] // Clin. Transl. Oncol. — 2005. — Vol. 7 (10). — P. 464—467.
11. Malignant Peripheral Neuroectodermal Tumor in an Infant With Neurofibromatosis Type 1 / C.F. Chan, J.M. Nicholls, A.W. Lee [et al.] // Medical and Pediatric Oncology. — 1996. — Vol. 26. — P. 215—219.
12. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood / A. Varan, H. Sen, B. Aydin [et al.] // Clin Genet. — 2015. — Vol. 89. — P. 341—345. — doi: 10.1111/cge.12625.
13. Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor and Neurofibromatosis Type 1 in an Adolescent Male / T.E. Knight, W.E. Knight, W. Kyono [et al.] // Pediatr Blood Cancer. — 2016. — Vol. 63 (7). — P. 1310—1311. — doi:10.1002/pbc.25927.
14. Primitive Neuroectodermal Tumour: A Rare Association with Neurofibromatosis Type 1 / H. Gumus, M. Gumus, U. Firat [et al.] // Jclinalmed. — 2015. — Vol. 6 (1). — P. 114—116. — doi: 10.4328/JCAM.867.
15. Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET) in the Differential Diagnosis of Malignant Kidney Tumors / P. Friedrichs, R. Vorreuther, C. Poremba, K. Schafer // Pathology research and practice. — 2002. — Vol. 198. — P. 563—569.
16. Sharma R. Neurofibromatosis type 1 [Electronic resource] / R. Sharma, F. Gaillard. — Access mode : <https://radiopaedia.org/articles/neurofibromatosis-type-1>. — Title from screen.
17. T-Cell Lymphoma in a Patient with Neurofibromatosis Type 1 and AIDS / I.J. Castro, E.B. Silva, T.R. Santos [et al.] // Case Rep. Oncol. — 2017. — Vol. 10. — P. 161—168. — doi:10.1159/000456029.
18. The cell of origin dictates the temporal course of neurofibromatosis-1 (Nf1) low-grade gliomaformation / A.C. Solga, J.A. Toonen, Y. Pan [et al.] // Oncotarget. — 2017. — Vol. 8 (29). — P. 47206—47215. — doi: 10.18632/oncotarget.17589.
19. The pathoetiology of neurofibromatosis / E.M. Jouhilahti, S. Peltonen, A.M. Heape, J. Peltonen // Am. J. Pathol. — 2011. — Vol. 178 (5). — P. 1932—1939. — doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.056.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.
Фурман Валентина Григорьевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.
Демянишина Валерия Валерьевна — аспирант каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

Статья поступила в редакцию 15.07.2017 г.

Л.І. Омельченко

Д-вітамінний статус і актуальні питання його корекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):115-118; doi 10.15574/PP.2017.72.115

Мета — оцінити ефективність застосування препарату вітаміну Д₃ (Аквадетрим вітамін Д₃, водний розчин, в 1 краплі — 500 МО) для корекції дефіциту вітаміну D або його недостатності в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом.

Пацієнти та методи. Обстежено 56 дітей віком 3–15 років з ювенільним ідіопатичним артритом і 10 здорових дітей контрольної групи. Вміст 25 (ОН) D у сироватці крові визначено з використанням комерційних наборів Vitamin D₃-screening Kit (Швейцарія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Результати. У всіх пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом виявлено зниження рівня 25 (ОН) D у сироватці крові ($18 \pm 0,84$ нг/мл) порівняно з показниками здорових дітей ($39,98 \pm 3,11$ нг/мл). Найбільш низькі концентрації 25 (ОН) D у сироватці крові були в пацієнтів із високою активністю захворювання. Призначення вітаміну Д₃ (Аквадетрим вітамін Д₃) у дозах 2000–5000 МО на добу протягом від 1 до 2 місяців сприяло нормалізації рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові і позитивно впливало на клінічний перебіг захворювання.

Висновки. Дітям з ЮІА показано моніторингування рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові для оцінки їх вітамін D статусу і вибору добових доз вітаміну Д₃ для корекції дефіциту або D-вітамінної недостатності в організмі.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, вітамін D статус, корекція.

D-vitamin status and topical issues of its correction in patients with juvenile idiopathic arthritis

L.I. Omelchenko

SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to evaluate the vitamin D₃ (Aquadetrim vitamin D₃, aqueous solution, which contains 500 IU in 1 drop) effectiveness for correction of vitamin D deficiency or its insufficiency in children with juvenile idiopathic arthritis.

Material and methods. In total 56 children aged 3–15 years old with juvenile idiopathic arthritis and 10 apparently healthy children of the control group were examined. The 25 (OH) D serum concentration was determined using commercial Vitamin D₃-screening Kit (Switzerland) in accordance with the manufacturer's instructions.

Results. In all patients with juvenile idiopathic arthritis, the blood serum level of 25 (OH) D (18 ± 0.84 ng/ml) was found to be lower than in the children of control group (39.98 ± 3.11 ng/ml). The lowest serum concentrations of 25 (OH) D were in the patients with high activity of the disease. The administration of vitamin D₃ (Aquadetrim vitamin D₃) at doses of 2000–5000 IU per day for 1 to 2 months normalized the 25 (OH) D serum levels and positively influenced the clinical course of the disease.

Conclusions. Children with juvenile idiopathic arthritis need to monitor 25 (OH) D serum levels to assess their vitamin D status and select daily doses of vitamin D₃ to correct deficiency or D-vitamin deficiency.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, vitamin D status, correction.

Д-вітамінний статус і актуальні питання його корекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Л.І. Омельченко

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

Цель — оценить эффективность применения препарата витамина Д₃ (Аквадетрим витамин Д₃, водный раствор, в 1 капле — 500 МЕ) для коррекции дефицита витамина D или его недостаточности у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Пациенты и методы. Обследованы 56 детей в возрасте 3–15 лет с ювенильным идиопатическим артритом и 10 здоровых детей контрольной группы. Содержание 25 (ОН) D в сыворотке крови определено с использованием коммерческих наборов Vitamin D₃-screening Kit (Швейцария) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Результаты. У всех пациентов с ювенильным идиопатическим артритом выявлено снижение уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови ($18 \pm 0,84$ нг/мл) по сравнению с показателями здоровых детей ($39,98 \pm 3,11$ нг/мл). Наиболее низкие концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови были у пациентов с высокой активностью заболевания. Назначение витамина Д₃ (Аквадетрим витамин Д₃) в дозах 2000–5000 МЕ в сутки в течение от 1 до 2 месяцев способствовало нормализации уровней 25 (ОН) D в сыворотке крови и положительно влияло на клиническое течение заболевания.

Выводы. Детям с ювенильным идиопатическим артритом показано мониторингирование уровней 25 (ОН) D в сыворотке крови для оценки их витамин D статуса и выбора суточных доз витамина Д₃ для коррекции дефицита или D-витаминной недостаточности в организме.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, витамин D статус, коррекция.

Вступ

Дослідження, проведені в останні десятиліття з питань забезпеченості вітаміном D хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), свідчать, що в більшості пацієнтів спостерігається недостатність або дефіцит цього вітаміну. Зокрема, результати мета-аналі-

зу публікацій з цього питання, наведені в бібліотеках Кохрана, Medline та Embase мережі, за 2000–2011 рр. показали, що дефіцит вітаміну D в організмі мають 82% дітей з ЮІА, і найвищий його ступінь відмічається при системному варіанті захворювання [10].

Індикатором забезпеченості організму людини вітаміном D на теперішній час у всіх країнах світу прийнято вважати рівень його циркулюючої в сироватці крові форми — 25 (ОН) D.

Згідно із прийнятими критеріями, дефіцит вітаміну D вважається при зниженні рівня 25 (ОН)D менше 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатня забезпеченість — 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л), достатній рівень — 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) [1].

За даними окремих авторів [4], середній рівень 25 (ОН) D у сироватці крові дітей з ЮІА в активній фазі захворювання становить $17,7 \pm 11,6$ нг/мл, при цьому в 53,2% випадків він менше 15 нг/мл. Найбільш низькі концентрації 25 (ОН) D у сироватці спостерігаються в пацієнтів із високим ступенем активності та найбільш вираженими імунологічними змінами в організмі і швидко прогресуючим перебігом захворювання.

У хворих з активним ЮІА та частими загостреннями хвороби одночасно з низьким рівнем забезпеченості вітаміном D відмічається підвищення рівня паратгормону, значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини [5], у крові зменшується активність лужної фосфатази та вміст білокзв'язуваного кальцію, спостерігаються ознаки зниження метаболічних процесів у кістковій тканині [7].

Сучасні уявлення про фізіологічну роль вітаміну D включають його вплив не тільки на мінеральний обмін, але й на інші види обміну речовин в організмі, процеси проліферації та дозрівання клітин, функціональний стан різних органів і систем.

Імуномодуючі ефекти вітаміну D, які можуть впливати на головні ланки патогенезу і клінічний перебіг системних захворювань сполучної тканини та ЮІА, пов'язані з дією на процеси проліферації, дозрівання і функцію дендритних клітин та притаманними йому властивостями пригнічувати диференціацію Т-клітин у Т-хелпери 1-го типу, з впливом на активність Т-хелперів 17-го типу і Т-регуляторних клітин, а також на продукцію про- та протизапальних цитокінів, процеси розвитку, диференціації, функцію і апоптоз В-лімфоцитів [9].

Виконані в ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України» дослідження з вивчення забезпеченості вітаміном D хворих на ЮІА свідчать, що недостатність вітаміну D в організмі спостерігається у 60,7%, а значний дефіцит відмічається у 14,3% пацієнтів переважно із системним та швидко прогресуючим полі-

артикулярним варіантом ЮІА в активній фазі хвороби. У таких хворих підвищується вміст у сироватці крові прозапального цитокіну ФНП- α та його розчинних рецепторів (ФНП-Р 55, ФНП-Р 75), змінюються показники ліпідного обміну і значно збіднюється організм кальцієм за показниками вмісту кальцію в сироватці та еритроцитах крові [2, 3].

Систематизація наведених наукових даних закордонних публікацій та результати власних досліджень обґрунтовують доцільність проведення досліджень щодо корекції D-вітамінного статусу у хворих на ЮІА препаратами вітаміну D₃ і вивчення впливу додаткового прийому цього вітаміну на клінічний перебіг захворювання та якість життя.

Мета дослідження — оцінити ефективність застосування препарату вітаміну D₃ (Аквадетрим вітамін D₃, водний розчин в 1 краплі — 500 МО) для корекції дефіциту вітаміну D або його недостатності в дітей, хворих на ЮІА.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 56 дітей віком 3–15 років з ЮІА, з них 29 дівчат і 27 хлопчиків, середня тривалість захворювання становила $3,9 \pm 2,2$ року.

Верифікація діагнозу ЮІА проведена згідно з наказом МОЗ України від 22.10.2012 № 832 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит».

У всіх хворих вивчено скарги, анамнез захворювання та анамнез життя; проведено оцінку «залучення суглобів» у патологічний процес; досліджено серологічні критерії: ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, ANA, — HLB₂₇, при визначенні ступеня активності хвороби враховано гострофазові показники швидкого осідання еритроцитів та С-реактивного протеїну. Усім дітям виконано ультразвукове дослідження «залучених» у патологічний процес суглобів у режимі енергетичного доплера для виявлення синовітів та оцінки ступеня змін кровотоку в синовіальній оболонці.

Рівень 25 (ОН) D визначено в сироватці крові з використанням комерційних наборів Vitamin D₃ — Screeningkit, Швейцарія, відповідно до інструкції фірми виробника. Обстеження проведено в динаміці до призначення препарату вітаміну D₃ та через 1 або 2 місяці з початку його прийому.

Добова доза вітаміну D₃ визначена залежно від рівня забезпеченості організму хворої дити-

ни цим вітаміном і становила при його недостатності 2000 МО, а при дефіциті — 4000–5000 МО.

Контрольними показниками при оцінці результатів лабораторних досліджень були дані, отримані при обстеженні 10 здорових дітей того ж віку, що й хворі на ЮІА.

Достовірність різниць оцінено за допомогою *t* критерію Стьюдента. Різниця між порівнювальними величинами вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. Усі дослідження та лікування хворих проведені за згодою хворих дітей та/або їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених досліджень показали, що в дітей, хворих на ЮІА, відмічалася зниження вмісту 25 (ОН) D у сироватці крові. Середній рівень цього метаболіту в сироватці крові становив $18,67 \pm 0,48$ нг/мл проти $9,98 \pm 3,11$ нг/мл у здорових дітей.

Найбільш низькі показники вмісту 25 (ОН) D у сироватці крові відмічалися при активності хвороби II–III ступеня і були в межах $9,27$ – $20,69$ нг/мл, у хворих з активністю ЮІА I–II ступеня простежувалася залежність ступеня зниження вмісту 25 (ОН) D від сезону року, найбільш виражений дефіцит вітаміну D відмічався у пацієнтів, які не отримували у зимово-весняний період року препаратів цього вітаміну. Вміст 25 (ОН) D у сироватці крові у них коливався від 7 нг/мл до $20,34$ нг/мл, середній рівень становив $15,18 \pm 0,24$ нг/мл. В осінній період року показники забезпеченості вітаміном D у хворих з ЮІА (оліго- та поліартрит) I–II ступенів активності підвищувалися і коливалися від 17 нг/мл до 30 нг/мл ($26,33 \pm 0,51$ нг/мл).

У результаті виконаних досліджень доведено, що прийом вітаміну D₃ на тлі комплексного лікування ЮІА протягом 1 місяця сприяв поліпшенню забезпеченості хворих цим вітаміном, але рівень 25 (ОН) D у сироватці крові в них не досягав оптимальної концентрації і спостерігався в межах 31–42 нг/мл.

Продовження прийому вітаміну D ще на 1 місяць дало змогу в більшості хворих (78,3%) досягти оптимально високої забезпеченості (рівень 25 (ОН) D — 45–60 нг/мл), а в інших 21,7% — бажаного достатнього рівня забезпеченості цим вітаміном: 25 (ОН) D у сироватці крові в межах 40–50 нг/мл.

Як свідчить наш клінічний досвід, достатній рівень вітаміну D у сироватці крові позитивно впливає на клінічний перебіг хвороби, зменшує прояви м'язової слабкості, частоту артралгій, остеопенії та вираженість остеопорозу у хворих, тим самим підвищуючи якість їхнього життя.

На думку окремих авторів, корекція дефіциту вітаміну D в організмі сприяє зменшенню активності ЮІА [4], але залишаються невирішеними питання щодо добових і курсових доз вітаміну D, які можуть бути застосовані у хворих для нормалізуючого впливу на імунopatологічні механізми розвитку аутоімунного запалення при ЮІА, оскільки обмежуючим фактором є гіперкальціємічний ефект високих доз цього вітаміну [6].

Потребують подальшого вивчення питання стандартизації рівнів вітаміну D у сироватці крові в дитячій популяції населення та при захворюванні на ЮІА [10]. Залишаються нез'ясованими питання впливу ступеня забезпеченості хворих вітаміном D на ефективність різних базисних хворобомодифікуючих препаратів і генно-інженерної біологічної терапії [8].

Отримані в нашому дослідженні результати та наведені дані літератури обґрунтовують доцільність індивідуалізованого підходу при виборі добової дози (2000–5000 МО) та визначенні тривалості курсу прийому препаратів вітаміну D₃ (1–2 місяці) для досягнення у хворих оптимальної забезпеченості цим вітаміном, що потребує моніторингу рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові хворих.

Після досягнення достатньої забезпеченості організму вітаміном D хворим на ЮІА в осінньо-зимово-весняний періоди роки можна продовжити прийом його препаратів у підтримувальних дозах (500–2000 МО на добу) або припинити прийом із наступним повторенням через 2–3 місяці курсів вітаміну D₃ у зазначених вище дозах (2000–5000 МО на добу) протягом 1–2 місяців. Такий підхід обґрунтований тим, що, за сучасними уявленнями, вітаміну D притаманні кумулятивні властивості. Цей вітамін накопичується в печінці в непаренхіматозних клітинах, з яких транспортується в гепатоцити, де утворюється його транспортна форма 25 (ОН) D, рівень якої в сироватці крові відображає ступінь забезпеченості організму вітаміном D. Після досягнення достатньої забезпеченості запасів вітаміну D у його депо в організмі для підтримки нормального рівня 25 (ОН) D у сироватці крові вистачає на 2–3 місяці, тому після цього терміну пропо-

ується проводити повторні курси прийому препаратів вітаміну D₃.

Висновки

Отримані дані підтверджують, що у хворих на ЮІА спостерігається зниження забезпеченості організму вітаміном D порівняно з показниками здорових дітей.

Для об'єктивної оцінки ступеня недостатності вітаміну D в організмі усіх пацієнтів слід визначити рівень 25 (ОН) D у сироватці крові.

Призначення препаратів вітаміну D₃ (Аквадетрим вітамін D₃) сприяє підвищенню забезпеченості вітаміном D хворих на ЮІА

до оптимального рівня, що позитивно впливає на перебіг захворювання та якість життя пацієнтів.

Перспективними є подальші дослідження з уточнення сироваткових рівнів 25 (ОН) D у дітей з різними варіантами клінічного перебігу ЮІА з урахуванням активності хвороби та застосованої терапії, а також дослідження порогових доз вітаміну D, які впливають на імунну систему пацієнтів, сприяючи нормалізації її змін і зменшенню активності аутоімунного запального процесу в організмі.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В.В. Поворознюка, Р. Прудовські. — Донецьк, 2014. — 261 с.
2. Забезпеченість вітаміном D, стан кальцієвого та ліпідного обміну у дітей з системними хворобами сполучної тканини / Л.І. Омельченко, О.М. Муквіч, В.Б. Ніколаєнко [та ін.] // Матеріали XI Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (7–9 жовтня 2015 р., м. Київ) // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2015. — Т. 8, № 1. — С. 69.
3. Людвік Т.А. Вміст 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / Т.А. Людвік // Перинатология и педиатрия. — 2015. — № 3. — С. 63–65.
4. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis / E. Comak, C.S. Dogan, A. Uslu-Gokceoglu [et al.] // Turkish Journal of Pediatrics. — 2014. — Vol. 56. — P. 626–631.
5. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis / S. Stagi, F. Bertini, L. Cavalli [et al.] // J. Rheumatol. — 2014. — Vol. 41 (9). — P. 1884–1892.
6. Maruotti N.L. Vitamin D and the immune system / N.L. Maruotti, F.P. Cantatore // J. Rheumatol. — 2010. — Mar.; Vol. 37 (3). — P. 491–495.
7. Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis / R.V. Muneke, M.T. Terrieri, O.A. Peracchi [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2013. — Jan.; Vol. 46 (1). — P. 98–102.
8. Vitamin D deficiency in patients with either rheumatic diseases or inflammatory bowel diseases on biologic therapy / V. Bruzzese, A. Zullo, A. Picchianti Diamanti [et al.] // Intern. Emerg. Med. — 2016. — Sep.; Vol. 11 (6). — P. 803–807.
9. Von Scheven E. Vitamin D supplementation in the pediatric rheumatology clinic / E. Von Scheven, J.M. Burnham // Curr. Rheumatol. Rep. — 2011. — Apr.; Vol. 13 (2). — P. 110–116.
10. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence / M.K. Nisar, F. Masood, P. Cookson [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2013. — Jun.; Vol. 32 (6). — P. 729–734.

Сведения об авторах:

Омельченко Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-51.

Статья поступила в редакцию 02.08.2017 г.

О.Л. Цимбаліста

Позалегеневі прояви саркоїдозу у дітей (лекція)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):119-124; doi 10.15574/PP.2017.72.119

Актуальність проблеми зумовлена зростанням поширеності і захворюваності на саркоїдоз та його «омолодженням». У лекції висвітлено сучасні погляди на фактори ризику, патогенетичні механізми розвитку, морфологію саркоїдозу, клінічні, інструментальні та лабораторні критерії діагностики позалегеневих форм саркоїдозу в дітей і принципи лікування.

Ключові слова: саркоїдоз, неказеозна гранульома, клініка позалегеневих проявів, терапія.

Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis in children (lecture)

O.L. Tsybalista

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The problem is relevant due to the substantial increase in the prevalence and incidence of sarcoidosis and its «juvenation». The lecture highlights the modern views on risk factors, pathogenetic mechanisms of the development and morphology of sarcoidosis as well as clinical, instrumental and laboratory criteria for diagnosing extrapulmonary sarcoidosis in children and the principles of its treatment.

Key words: sarcoidosis, noncaseating granuloma, extrapulmonary clinical manifestations, therapy.

Внелегочные проявления саркоидоза у детей (лекция)

О.Л. Цимбаліста

ГВУУ «Івано-Франковський національний медичний університет», Україна

Актуальность проблемы обусловлена (определяется) увеличением распространенности и заболеваемости саркоидозом и его «омоложением». В лекции представлены современные взгляды на факторы риска, патогенетические механизмы развития, морфология саркоидоза, клинические, инструментальные, лабораторные критерии диагностики внелегочных форм саркоидоза у детей и принципы лечения.

Ключевые слова: саркоидоз, неказеозная гранулема, клиника внелегочных проявлений, терапия.

У дитячому віці серед інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) особливе місце посідає саркоїдоз: зустрічається доволі рідко, характеризується великим клінічним поліморфізмом серед дітей різних вікових груп у результаті поліорганності уражень, відсутності патогномічних симптомів, складністю діагностики, тяжким перебігом, особливо екстраторакальних форм [1, 3].

Саркоїдоз (D 86.0 – D 86.9) – системний і відносно доброякісний гранулематоз невідомої етіології та характеризується порушенням функцій клітинної ланки імунітету, утворенням епітеліоїдно-клітинних неказеозних гранульом [7, 13, 26]. Клініка саркоїдозу відрізняється в людей різної етнічної приналежності. Серед європейців переважає ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, початі – очей, шкіри, рідко – верхніх дихальних шляхів, нирок, плеври, органів черевної порожнини і статевих органів. В афроамериканців переважають позалегеневі форми захворювання з тяжким перебігом, в Японії – з переважним ураженням серця і очей.

Саркоїдоз поширений в усьому світі: в Європі, переважно в країнах із помірним і холодним кліматом, але значно частіше в афроамериканців і жителів Південної Азії. В останні

10–15 років захворюваність на саркоїдоз зростає в усіх країнах серед людей усіх вікових груп, у т.ч. серед дітей і підлітків [4, 6, 7, 31, 33].

Етіологія саркоїдозу залишається невідомою. В даний час більшість дослідників дотримується поглядів про поліетіологічність захворювання. Існує гіпотеза про генетичну схильність у розвитку і перебігу саркоїдозу, так як певні фенотипи головного комплексу гістосумісності асоціюються з клінічними проявами, перебігом, прогнозом [13, 23].

У даний час виділяємо три групи тригерів, які можуть призвести до реалізації різнонаправлених порушень в імунній системі і утворення гранульом: бактерії, гриби і паразити; метаболіти рослин і тварин (пилки, спори, білки); сполуки металів. Потенційними тригерами розвитку саркоїдозу вважають *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, а також віруси (CMV, EBV, *Herpes virus*, аденовіруси) [1, 6, 13].

Патогенез. Саркоїдоз розвивається унаслідок порушень в імунній системі з наступним розвитком системної гранулематозної реакції.

– У хворих на саркоїдоз переважає Т-клітинна лімфопенія за рахунок Th, яка супроводжується активацією і проліферацією CD4+ Th1 та мононуклеарних фагоцитів і призводить до формування неказеозних гранульом.

— Розвивається пригнічення реакцій гіперчутливості уповільненого типу і системних імунних реакцій.

— Еволюція саркоїдозної гранульоми до розсмоктування або фіброзування залежить від переваги Th1 або Th2 Т-клітинної відповіді.

— Поліклональна гіпергамаглобулінемія, зростання рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові (20–80%) у результаті неспецифічної активації В-лімфоцитів активованими Th.

— У хворих підвищений вміст лізоциму у сироватці крові (30–60%) і зростає паралельно з активністю ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

— Стан хронічного запалення характеризує плазмова хітотріозидаза, яка є одним із маркерів тяжкості гранулематозного запалення і ризику фіброзу легень [13, 24, 27].

Для саркоїдозної гранульоми характерні: відсутність неспецифічної ексудативної реакції; наявність периферичної мононуклеарної зони з лімфоцитів і лімфобластів; відсутність у центрі казеозного розпаду; ранній розвиток кільцевидного склерозу з гіалінозом у зоні бластних клітин. У 15–20% випадків біоптати від хворих на саркоїдоз містять гранульоми невизначеної етіології (granulomatous lesions of unknown significance, GLUS-синдром) [1, 8, 9, 13].

Клініка. В останні 10–15 років спостерігається не тільки зростання саркоїдозу, але й його «омолодження», перевага тяжких його форм. Саркоїдоз зустрічається в дітей усіх вікових груп, належить до рідкісних ІЗЛ без патогномічних симптомів. Безсимптомний перебіг у дітей і підлітків зустрічається рідко (12–15%) і значною мірою рівень захворюваності залежить від профілактичного обстеження. Клінічні прояви саркоїдозу не мають патогномічних симптомів. Важливо відмітити, що в дітей до 10 років (особливо дошкільного віку) частіше спостерігаються екстраторакальні прояви саркоїдозу, у т.ч. генералізовані [7, 13].

Особливості перебігу саркоїдозу в дітей дошкільного віку

— *Генералізована форма, крім ураження коренів та паренхіми легень (перший рік життя).*

— *1–2 роки:* хронічна вузлова еритема; саркоїдоз нирок (нефрокальциноз із гіперкальціємією, гіперкальційурією, гостра ниркова недостатність); анорексія; м'язова гіпотонія і слабкість; гіпотрофія м'язів; припухлість дрібних і великих суглобів рук і ніг; генералізована лім-

фаденопатія; гепатомегалія; гарячка; прискорене ШОЕ.

— *2–4 роки:* безказеозна гранульома шкіри; висипи на шкірі; артрит; увеїт, сліпота; затримка росту; ураження міокарду; гостра ниркова недостатність; гіпертензивна енцефалопатія; підшкірні вузли; гепатолієнальний синдром; протеїнурія.

— *5–11 років:* тривала гарячка (>2 тижні) неясного генезу; втрата маси тіла, підвищена втома; болі в ногах; анемія; підвищена ШОЕ; високий вміст IgG, відсутність антиядерних антитіл, ревматоїдного фактора в сироватці крові; від'ємні проби на туберкулін; аденопатія коренів легень [3, 7].

Одним із варіантів саркоїдозу з раннім початком (переважно на першому році життя) є синдром Блау, який відносять до автозапальних захворювань, і основним механізмом розвитку є недостатність системи вродженого імунітету [16, 17, 21]. Для клінічної маніфестації синдрому Блау притаманними є висипи на шкірі, гранулематозний артрит, увеїт. Першим виявом захворювання є еритиматозні макуло-, мікропапульозні висипи, покриті дрібними лусками, які розташовуються на тулубі і кінцівках та тривало зберігаються. Надалі висипи набирають жовтого кольору з лущенням, а після їх зникнення залишається пігментація.

Суглобовий синдром спостерігається в переважній більшості (до 96%) хворих, має поліартикулярний характер, розвивається у 2–4 роки. Характерним є ураження великих (променево-зап'ястних, колінних, гомілково-ступневих) і малих суглобів (проксимальних міжфалангових суглобів пальців кисти). Ураження суглобів іншої локалізації, у т.ч. суглобів хребта при синдромі Блау не описано. Для артриту при синдромі Блау притаманним є виражений ексудативний компонент, ураження периартикулярних тканини (ексудативний тендосиновіїт) із нагромадженням запального ексудату в сухожильних сумках та їх збільшення, з локалізацією на розгинальних поверхнях променево-зап'ястних суглобів, у ділянках «гусячої лапки», сухожилля згиначів великого гомілкового і малого гомілкового м'язів на латеральній і медіальній поверхнях гомілково-ступневого суглобу. При цьому відсутні больовий синдром, обмеження рухів у суглобах та деструктивні зміни в кістках. При тривалості захворювання понад 10 років майже в половині хворих дітей розвиваються згинальні контрактури у проксимальних міжфалангових суглобах. При цьому

функція суглобів у різних пацієнтів є неоднорознозначною: майже з однаковою частотою (по 30%) функція збережена, частково порушена і порушення середнього та важкого ступеня.

Увеїт спостерігається в переважній більшості хворих дітей і тривало перебігає без клінічних проявів, характеризується двобічним гранулематозним іридоциклітом і заднім увеїтом. У міру прогресування захворювання розвивається тяжкий панувеїт із мультифокальним хоріоїдитом. Окрім цього, має місце вузликовий периферичний кератит із преципітатами в лімбі, фокальні синехії, вузлики в райдужній оболонці, а також часто уражується скловидне тіло. Активний увеїт зберігається доволі довго (понад 15 років). При цьому в більшості (до 75%) пацієнтів порушень зору немає, у 10% випадків — порушення середнього ступеня, хоча майже в третини пацієнтів розвивається лентовидна дегенерація рогівки, глаукома, катаракта, атрофія зорового нерва, набряк макули, відшарування сітківки. Тільки у 15–16% випадків серед хворих розвивається сліпота.

Для синдрому Блау притаманними є інші симптоми і синдроми, які значною мірою визначають тяжкість захворювання. Найчастіше спостерігається гарячка, вузлова еритема, надалі приєднується ураження великих судин (аортит), може розвинути хвороба Такаюсу. Також при синдромі Блау спостерігається сіалоаденіт, лімфаденопатія, транзиторна нейтропенія. Вісцерити при синдромі Блау найбільшою мірою визначають тяжкість його перебігу: гранулематозний гломерулонефрит, гепатит, ІЗЛ із легеневою гіпертензією, артеріальна гіпертензія, перикардит, тромбоемболія легеневої артерії, спленомегалія, хронічна ниркова недостатність. Серед уражень периферичної нервової системи переважає неврит лицевого нерва; ураження ЦНС для синдрому Блау не є характерним. Описані випадки судомного синдрому.

Лабораторні критерії активності запалення є малозміненими. Критерієм запалення при синдромі Блау є білок *кальгранулін С*, який визначається тільки в гранулоцитах. Підвищення вмісту ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) спостерігається рідко (15%).

Лікування синдрому Блау проводять за протоколом лікування саркоїдозу. Препаратом вибору є глюкокортикостероїди (ГКС): преднізолон 1–2 мг/кг м.т. впродовж 4 тижнів, надалі дозу поступово знижують до 10–15 мг/д.д.

впродовж 2–3 місяців. У цілому терапія ГКС триває 6 місяців до повного вилікування або значного поліпшення. При резистентності до ГКС використовують метотрексат. Результати терапії синдрому Блау циклофосфаном, азатиоприном, хлорбутилом, циклоспорином А є суперечливими. Використовують також інгібітори TNF- α , IL-1 [1, 8, 16, 17].

У дітей пре- і пубертатного віку переважають інтраторакальні форми саркоїдозу, які можуть поєднуватися з ураженням інших органів і систем, або останній є самостійною клінічною формою захворювання [1, 3, 13].

Ураження слизової оболонки ротової порожнини, горла (5%), дихальних шляхів верхніх (слизової носа — 20%) і нижніх зустрічається надзвичайно рідко. Щільні вузлики з гіперемійованою периферією або блідо-жовті бляшки можуть появлятися на язиці, м'якому і твердому піднебінні, мигдаликах. Наявність гранульом на надгортаннику, голосових зв'язках приводить до дисфонії. Класично гінгівіт проявляється множинними гранульомами на слизовій рота і ясен і нерідко в стадії виразок. Ураження гортані, трахеї і бронхів при саркоїдозі має місце переважно в дорослих пацієнтів [22, 25, 28, 34].

Із периферійних лімфатичних вузлів саркоїдозні зміни спостерігаються у поверхневих шийних (частіше задні, ніж передні), надключичних, рідше — в підкрильцевих, ліктьових, пахових. Рідко є ураження лімфатичних вузлів ретроперитонеального простору, брижейки. При цьому лімфатичні вузли не спаяні між собою і навколишніми тканинами, мають чіткі межі, не болючі при пальпації. На відміну від туберкульозу, лімфатичні вузли не схильні до розпаду і утворення норичь [29, 32].

Ураження печінки при саркоїдозі спостерігається у 50–100% випадків. Гепатомегалія є відносно рідко (20–30%). Функція печінки при цьому не порушена, хоча саркоїдозні гранульоми можуть приводити до внутрішньопечінкового холестазу і цирозу печінки [9, 27, 29, 32].

Саркоїдозне ураження селезінки (50–80%) рідко приводить до її збільшення і проявляється лейкопенією, тромбоцитопенією, гемолітичною анемією, м.б. і панцитопенією. Спленомегалія спостерігається у 5–10% випадків серед хворих [1, 19, 24, 32].

Ураження шкіри при саркоїдозі є (25%) частіше маніфестує вузловою еритемою. Вузлова еритема — рожево-червоні, жовті плями, папули, вузли, розміром 2–3 см злегка припід-

няті над шкірою, можуть появлятися у різних місцях тіла, хоч найчастіше вони локалізуються на гомілках, стегнах, розгинальних поверхнях передпліч. Окремі вузлики можуть зливатися, утворюючи набряк. Зворотна еволюція вузликів настає через 3–4 тижні.

— У частини хворих діагностують телеенгіектазії на шкірі голови, шиї, верхніх кінцівок, тулуба (саркоїд Бека).

— Еритематозні плями, які зливаються і набирають фіолетового кольору (вовчак Бенъє—Теннісона).

— Поодинокі м'які бляшки на шкірі обличчя, які через кілька місяців самостійно зникають (ангіолопоїд Брока—Потріє).

— Рідко зустрічаються поодинокі або множинні підшкірні вузли до 3 см (саркоїд Дар'ї—Руссі).

Усі варіанти ураження шкіри призводять до дистрофії і атрофії дерми, алопеції, порушень пігментації та подальшого рубцювання. Зазначені варіанти саркоїдозного ураження шкіри зустрічаються переважно в людей зрілого віку [2, 9, 14, 20, 35].

Ураження очей (20–25%) переважно спостерігається в дівчаток: передній і задній увеїт, запалення судинної оболонки може привести до помутніння рогівки, розвитку катаракти, глаукоми, що завжди веде до зниження зору [1, 12, 15, 23].

Саркоїдозний процес у міокарді в дітей зустрічається дуже рідко: порушення провідності до повної атріовентрикулярної блокади; серед порушень ритму частіше зустрічається синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистоля, дуже рідко спостерігаються фатальні аритмії, які можуть бути причиною раптової серцевої смерті. Дифузний саркоїдозний гранулематоз може привести до утворення аневризми серця, дилатації камер із розвитком недостатності кровообігу. Локалізація гранулом у сосочкових м'язах може привести до недостатності клапанів. В останні роки все частіше в перикарді виявляють невелику кількість випоту. Клініка саркоїдозного ураження серця проявляється болями за грудиною, серцебиттям, перебоями, розвитком недостатності кровообігу, рефрактерної до лікування. На ЕКГ виявляється порушення ритму і провідності. Високо інформативним для діагностики саркоїдозного процесу в міокарді є ультразвукове дослідження [1, 5, 10, 16, 26].

Ураження нирок при саркоїдозі є як результат кальційурії — нефрокальциноз, нефролі-

тіаз, розвиток гострої і хронічної ниркової недостатності [1, 11, 16, 30, 36].

Ураження шлунково-кишкового тракту зустрічається дуже рідко (1%), переважно в дорослих пацієнтів і клінічно є подібним до хвороби Крона, туберкульозу, грибкових уражень, пухлин шлунка і підшлункової залози [1, 9, 29, 32].

Зміни в кістках при саркоїдозі є рідко (в процес втягуються кістки черепа, хребців, довгих трубчастих кісток (кистоподібні просвітлення) без клінічних проявів. Найчастіше зміни в кістках при саркоїдозі локалізуються в епіфізах дрібних кісток китиць або стоп без клінічної маніфестації. Рентгенологічно вони проявляються у вигляді множинних або поодиноких округлих просвітлень [1, 9, 13, 32].

Суглоби втягуються в патологічний процес у 25–50% випадків: артралгії, асептичні артрити великих суглобів мають мігруючий характер. Деформація суглобів при цьому не розвивається [1, 19, 36].

Ураження нервової системи при саркоїдозі має місце дуже рідко (5%) і ще рідше (1%) є клінічні прояви. Останні маніфестують моно-, полінейропатіями, ураженнями спинного мозку, саркоїдозним менінгітом, який часто є нерозпізнаним. При саркоїдозному процесі в головному мозку уражується його основа, черепні нерви (зоровий, лицевий), гіпоталамус і гіпофіз. Казуїстично рідко (у людей зрілого віку) описано ураження гіпоталамуса і гіпофіза при саркоїдозі. При ураженні задньої долі гіпофіза і гіпоталамуса може розвиватись нецукровий діабет. Ураження головного мозку має місце на ранніх стадіях захворювання і добре піддається лікуванню. Периферична невропатія і нервово-м'язові розлади виникають пізніше і вказують на хронічний перебіг. Саркоїдозний процес передньої долі гіпофіза клінічно маніфестує гіпотиреоїдизмом, гіпогонадізмом, дефіцитом гормону росту. Окрім цього, клінічні прояви нейроендокринної дисфункції при гіпоталамо-гіпофізарному саркоїдозі можуть бути у вигляді порушення терморегуляції, безсоння, гіперпролактинемії, недостатності кори наднирників, порушення особистості [5, 7, 9, 17, 22].

Ураження ендокринної системи. Саркоїдозний процес у щитовидній залозі клінічно маніфестує гіпертиреозом із дифузним зобом, підвищенням температури тіла, рідше — гіпотиреозом. Казуїстично рідко є ураження кори наднирників із клінікою хвороби Аддісона. При сприятливому перебігу настає регресія

клініко-рентгенологічних проявів саркоїдозу [18, 30, 31].

Діагностика саркоїдозу проводиться на основі аналізу: скарг; анамнезу; клінічного дослідження хворого; рентгенографії, у т.ч. комп'ютерної томографії органів грудної клітки; ЕКГ; ультразвукового дослідження серця і магістральних судин, органів черевної порожнини і нирок, за показаннями — щитовидної залози; радіоізотопних методів дослідження; біопсії (саркоїдозна гранульома).

Лабораторні дослідження.

Гемограма (зміни не є патогномонічними): може бути лейкопенія, анемія.

Біохімічні показники сироватки крові: гіперкальціємія; вміст печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза), азотових шлаків (креатинін, залишковий азот, сечовина) у сироватці крові є підвищеними у випадках ураження печінки і нирок; підвищений вміст креатинфосфокінази є проявом ураження м'язів, гостро-запальні тести і протеїнограма — в межах нормальних величин.

Імунограма: зменшення вмісту Т-лімфоцитів, Та-лімфоцитів, Т-хелперів (Th), підвищений вміст Т-супресорів, знижена активність натуральних кілерів, підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів, IgM. Рідко виявляються протилегеневі (22%), протиядерні (30%) антитіла у хворих. Знижена фагоцитарна активність нейтрофілів. Підвищений рівень лізоциму в крові, АПФ (60%). Специфічність останнього є досить високою (95%).

Біопсія є показаною при екстраторакальних ураженнях із локалізацією в периферійних лімфатичних вузлах, а також печінці, кістковому мозку, селезінці. Гістологічна верифікація саркоїдозу: наявність саркоїдозної гранульоми. Еволюція саркоїдозної гранульоми: розсмоктування, фіброз, зокрема паренхіми легень з формуванням «сотової» легені [8, 9, 13, 24].

Огляд офтальмолога. Туберкулінодіагностика.

Лікування. Базова терапія — глюкокортикостероїди (ГКС). При ураженні шкіри, центральної нервової системи і гіперкальціємії ефективними є хінолони.

Препарат з анти-TNF α -активністю — пентоксифілін у вигляді монотерапії і у поєднанні з ГКС всередину або внутрішньовенно в добовій дозі 25мг/кг м.т. д.д. Пентоксифілін також призначають у поєднанні з ГКС при недостатній ефективності останніх.

Показання до терапії ГКС: усі стадії саркоїдозу з екстраторакальними проявами — ура-

ження ЦНС, очей, серця, гіперкальціємія. Місцево використовують ГКС (мазі, креми) при саркоїдозі шкіри, місцево вводять при ураженні гортані, очей (краплі). Паралельно призначають препарати калію.

Імунодепресанти і цитостатики (метотрексат, азатіоприн) належать до препаратів другої лінії, і призначають їх при резистентності до ГКС або за наявності протипоказань і розвитку тяжких небажаних реакцій при їх використанні. Препаратом вибору при цьому є метотрексат, який використовують у вигляді монотерапії або у поєднанні з ГКС, рідше — азатіоприн. Метотрексат є ефективним при рефрактерному до ГКС саркоїдозі. Курс лікування триває від 1–6 місяців до 2 років. Одночасно з метотрексатом призначають фолієву кислоту по 1 мг/добу.

Препаратом третьої лінії є лефлуномід (арава) — цитостатичний препарат із групи антиметаболітів, який через інгібіцію дегідроротат дегідрогенази пригнічує синтез піраїдину, необхідного для метаболізму ДНК. Лікування триває шість місяців.

Моноклональні антитіла до TNF- α (інфліксимаб, адалімуаб) призначають за відсутності ефекту від ГКС і цитостатиків. Інфліксимаб є ефективним при саркоїдозі шкіри, нейросаркоїдозі, зумовлює терапевтичний ефект упродовж кількох тижнів. Враховуючи високу ефективність інфліксимабу при лікуванні саркоїдозу, він може відноситись до препаратів другої лінії або в окремих випадках призначатись разом з ГКС на початку лікування. Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювань. Адалімуаб при лікуванні саркоїдозу має переваги в тому, що рідше викликає алергічні реакції, але вимагає більш тривалого часу лікування для досягнення максимального ефекту, ніж інфліксимаб. Етанерцепт не є ефективним при лікуванні саркоїдозу.

Нестероїдні протизапальні препарати використовують за наявності суглобового синдрому, ураженні м'язів.

Лікування супутніх захворювань і ускладнень. Профілактика і лікування остеопорозу: препарати кальцію, вітамін Д, кальцитонін, біфосфонати під контролем вмісту кальцію в крові і сечі [8, 13].

Висновки

Враховуючи полісистемність ураження при екстраторакальних формах саркоїдозу, відсутність патогномонічних клінічних симптомів, діагностика їх є складною, базується насампе-

ред на різноманітних інструментальних, морфологічних дослідженнях. Лікування екстраракальних форм є складним і не завжди ефек-

тивним. Тому важливо ознайомити лікарів із клініко-інструментальними критеріями діагностики цього рідкісного захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания / под ред. Н.Р. Палева. — Москва: Медицина, 2000. — С. 610—636; 656—667.
2. Бильченко О.С. Саркоидоз органов грудной клетки в сочетании с поражением кожи / О.С. Бильченко, В.А. Савоськина, Т.Ю. Хисич // Экспериментальная и клиническая медицины. — 2015. — № 1. — С. 74—77.
3. Визель А.А. Саркоидоз у детей / А.А. Визель, М.Э. Гурилева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спиранского. — 2004. — № 2. — С. 67—70.
4. Визель А.А. Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Пульмонология. — 2010. — № 6. — С. 104—108.
5. Генерализованный саркоидоз с поражением сердца / А. Недоступ, С. Овчаренко, М. Полтавская [и др.] // Врач. — 2005. — № 2. — С. 16—21.
6. Эксаренко О.В. Саркоидоз: этиология, эпидемиология, факторы риска, клинические проявления / О.В. Эксаренко, С.И. Харлап, Т.Н. Сафонова // Вестник офтальмологии. — 2012. — Т. 128, № 3. — С. 42—48.
7. Ёркович Н.О. Саркоидоз як актуальна проблема сучасної медицини / огляд літератури. Опис випадку системного комбінованого саркоїдозу / Н.О. Ёркович // Молодий вчений. — 2016. — № 9. — С. 131—136.
8. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі: наказ МОЗ України від 08.09.2014 р. № 634 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/porta/dn_20140908_0634.html. — Назва з екрана.
9. Пальцев М.А. Патология человека / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, П.Ф. Литвицкий. — Москва: Медицина, 2009. — 361 с.
10. Поражение сердца при саркоидозе: клинические особенности и влияние стероидной терапии / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.В. Недоступ, С.П. Паша // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 2. — С. 22—28.
11. Почечная недостаточность вследствие интерстициального нефрита при саркоидозе / В.И. Васильев, С.Х. Седышев, С.Г. Раденская—Лоповок [и др.] // Терапевтический архив. — 2009. — Т. 81, № 12. — С. 67—70.
12. Разумова И.Ю. Особенности клинических проявлений поражения глаз, придаточного аппарата и орбиты при саркоидозе / И.Ю. Разумова, О.К. Воробьева, Т.Н. Сафонова // Вестник офтальмологии. — 2013. — Т. 129, № 2. — С. 35—40.
13. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под ред. Ю.И. Фещенко, Л.Я. Яшиной. — Киев: Здоровье, 2008. — 265 с.
14. Савоськина В.А. Саркоидоз кожи (болезнь Бенье—Бека—Шаумана) / В.А. Савоськина // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2014. — № 8. — С. 15—18.
15. Специфическое поражения органов зрения и орбитальных тканей при саркоидозе / С.И. Харлап, О.В. Эксаренко, Т.А. Щеголева, Э.А. Вашкулатова // Вестник офтальмологии. — 2012. — Т. 128, № 5. — С. 54—60.
16. Стадникова А.В. Саркоидоз: неотложные состояния / А.В. Стадникова, Л.В. Лебедь // Международный медицинский журнал. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 58—62.
17. Федоров Е.С. Синдром Блау или саркоидоз с ранним началом / Е.С. Федоров, Е.А. Каменец, С.Г. Раденская—Лоповок // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спиранского. — 20016. — Т. 96, № 3. — С. 86—95.
18. Цветкова О.А. Несахарный диабет, как проявление саркоидоза / О.А. Цветкова, А.И. Князев, О.Е. Буянова // Пульмонология. — 2008. — № 6. — С. 112—119.
19. Baughman R.P. Sarcoidosis / R.P. Baughman, E.E. Zower, R. du Bois // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1111—1118.
20. Chen J.H. Successful application of a novel dressing for the treatment of ulcerative cutaneous sarcoidosis / J.H. Chen, T.T. Wang, Z.Q. Lin // Clin. Med. J. — 2013. — Vol. 126, № 17. — P. 3400.
21. Comparison of cutaneous sarcoidosis with systemic sarcoidosis: a retrospective analysis / C. Tong, X. Zhang, J. Dong, Y. He // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2013. — Vol. 15, № 7. — P. 372—377.
22. Dessouky O.Y. Isolated. Sinonasal. Sarcoidosis with Intracranial Extension: Case Report / O.Y. Dessouky // Acta Otorhinolaryngologica Italica. — 2008. — № 28. — P. 306—308.
23. Directed conjunctival biopsy and impact of histologic sectioning methodology on the diagnosis of ocular sarcoidosis / K.M. Bui, J.M. Garcia-Conzalez, S.S. Patel [et al.] // J. Ophthalmic Inflamm. Infect. — 2014. — Vol. 18, № 4. — P. 111—113.
24. Jannuzzi M.C. Sarcoidosis: Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics / M.C. Jannuzzi, J.R. Fonfana // JAMA. — 2011. — Vol. 305. — P. 391—399.
25. Khachemoune A. Papules and Plaques on the Nose. Zupus Pernio / A. Khachemoune // American family Physician. — 2006. — № 73. — P. 778—785.
26. Lagana A. Cardiac sarcoidosis: pathology-focused review / A. Jagana // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2010. — Vol. 134. — P. 1039—1046.
27. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical applications / J. Muller-Quernheim // EUR. Resp. J. — 2008. — Vol. 12. — P. 716—738.
28. Nasosinusal Sarcoidosis: 2 Cases. A Report of 2 Cases / K.R. Kort, F. Cherif, M. Mokni [et al.] // La Tunisie Med. — 2006. — № 84. — P. 48—51.
29. Nicolini A. Peritoneal sarcoidosis: an unusual presentation and a brief review of the literature / A. Nicolini, M. Gita, S. Lanata // Monaldi Arch. Chest. Dis. — 2011. — Vol. 75, № 2. — P. 132—134.
30. Porter P. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis / P. Porter, H.L. Reynon, H.S. Randeva // OJM. — 2003. — Vol. 96, № 8. — P. 553—561.
31. Rossman M.D. Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis) / M.D. Rossman, M.E. Kreider // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2007. — Vol. 4, № 5. — P. 453—456.
32. Sarcoidosis presenting an intraperitoneal mass / V. John, S. Brown, D. Howard [et al.] // Case report in oncology. — 2010. — № 3. — P. 9—13.
33. Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology / S. Dubrey, S. Shah, T. Hardman, R. Shanna // Postgrad Med. J. — 2014. — № 90. — P. 582—589.
34. Sinonasal Sarcoidosis. A Case Report / A. Mallis, N.S. Mastronikolis, D. Koumoundourou [et al.] // Europe an Review for Medical and Pharmaceutical Sciences. — 2010. — № 14. — P. 1097—1099.
35. Striking Ieflumomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis / G. Bohelay, J.D. Bouaziz, H. Nunes [et al.] // Am. Acad. Dermatol. — 2014. — Vol. 70, № 5. — P. 111—113.
36. Systemic sarcoidosis associated to JgA Nephropathy // Case reports in Clinicae Medicine. — 2015. — № 4. — P. 284—288.

Сведения об авторах:

Цимбалюк Ольга Леонтьевна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Статья поступила в редакцию 26.05.2017 г.

УДК 616.151.5-02-053.2

А.І. Маркін¹, Л.Я. Дубей¹, Х.М. Комендант², Н.В. Дубей¹

Якість життя дітей з гемофілією А, пов'язана зі здоров'ям: міжнародний досвід та вітчизняні реалії

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²Приватна дитяча поліклініка «Веселка», м. Львів, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):125-134; doi 10.15574/PP.2017.72.125

Провідне місце у структурі спадкових порушень гемостазу у дітей посідає гемофілія А. Враховуючи хронічний перебіг, потребу в регулярному довічному замісному лікуванні, часті ускладнення та інвалідизацію пацієнтів, щороку зростає інтерес науковців та практичних лікарів до суб'єктивної складової цього захворювання, а саме оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Це знайшло відображення в імплементації методик оцінки якості життя дітей з гемофілією А у теоретичну та практичну медицину. У статті зроблено спробу аналізу якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, дітей з гемофілією та практичних підходів до її оцінки у світовій медицині та в Україні зокрема.

Ключові слова: гемофілія, якість життя, діти.

Health-related quality of life in children with hemophilia A: international experience and national realities

*A.I. Markin¹, L.Ya. Dubey¹, Kh.M. Komendant², N.V. Dubey¹*¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine²Private Children's Clinic «Veselka», Lviv, Ukraine

Hemophilia A takes a leading place in the structure of inherited disorders of hemostasis in children. Taking into consideration the chronic course, the need for regular lifelong substitution treatment, frequent complications and disability of patients, the interest of scientists and practitioners to the subjective component of the disease, namely assessing the quality of life related to health, is increasing from year to year. This was reflected in the implementation of methods for assessing the quality of life of children with hemophilia A in the theoretical and practical medicine. The attempts to analyze data on the quality of life related to health of children with hemophilia and practical approaches to its evaluation in the world medicine and in Ukraine in particular have been made in this article.

Key words: haemophilia, quality of life, children.

Качество жизни детей, больных гемофилией А, связанное со здоровьем: мировой опыт и отечественные реалии

*А.И. Маркин¹, Л.Я. Дубей¹, К.М. Комендант², Н.В. Дубей¹*¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина²Частная детская клиника «Веселка», г. Львов, Украина

Ведущее место в структуре наследственных нарушений гемостаза у детей занимает гемофилия А. Учитывая хроническое течение, потребность в регулярном пожизненном заместительном лечении, частые осложнения и инвалидизацию пациентов, из года в год растет интерес ученых и практических врачей к субъективной составляющей этого заболевания, а именно оценке качества жизни, связанной со здоровьем. Это нашло свое отражение в имплементации методик оценки качества жизни детей, больных гемофилией А, в теоретическую и практическую медицину. В данной статье сделана попытка анализа данных о качестве жизни, связанном со здоровьем детей, больных гемофилией А, и практических подходов к его оценке в мировой медицине и в Украине в частности.

Ключевые слова: гемофилия, качество жизни, дети.

Спадкові розлади системи згортання крові у світі сьогодні є однією з найскладніших проблем медицини, як в плані діагностики, так і лікування, що в свою чергу зумовлює високу актуальність дослідження цієї групи захворювань. Серед спадкових розладів згортання крові з важким клінічним перебігом найпоширенішим захворюванням є гемофілія А [88]. У сучасному розумінні гемофілія А — це генетично детерміноване Х-зчеплене захворювання, що характеризується кількісним чи, рідше, якісним дефіцитом VIII фактора згор-

тання крові (FVIII) та проявляється схильністю до важких спонтанних та/або посттравматичних кровотеч різної локалізації [17,19,43,48,80]. Гемофілію А викликають не лише спадкові аномалії геному людини, але й спонтанні генетичні мутації, і, за літературними даними, спорадичні випадки захворювання, не зумовлені спадковими чинниками, становлять до третини усіх його випадків [3,5,17,48,88]. Гемофілія А зустрічається з частотою приблизно 1 випадок захворювання на 5 тис. чоловічого населення, і у світі налічується близько

400 тисяч хворих на гемофілію [15,17,19,27, 28,35,43,45, 48,80,88]. Хоча поширеність гемофілії А є відносно невисокою, але враховуючи, що це захворювання асоційоване із загрозливими для життя кровотечами, високим рівнем інвалідизації, потребою в регулярній високо-вартісній замісній терапії, наявності високоспеціалізованого клініко-лабораторного потенціалу для діагностики, лікування та моніторингу таких пацієнтів, гемофілія А сьогодні в більшості країн світу є проблемою не лише окремої нозологічної одиниці, але і значною соціальною проблемою, що свідчить про високу медичну та соціальну значущість даного захворювання у дітей. Соціальна складова цього захворювання визначається й тим, що в останні десятиріччя гемофілія поступово перейшла з розряду занедбаних та часто смертельних спадкових захворювань до захворювань, для яких сьогодні розроблено безпечне та ефективне лікування, а відтак, частково, захворювань із особливим стилем життя [75,70]. Незважаючи на всю оптимістичність такого погляду, слід мати на увазі, що тільки близько 25% пацієнтів з гемофілією в усьому світі отримують адекватне лікування [80]. Медична допомога хворим на гемофілію постійно удосконалюється, і за прогнозом Р.М. Маннуссі, гемофілія, ймовірно, стане першим важким поширеним генетичним захворюванням, для лікування якого буде розроблена генетична терапія у третьому тисячолітті [43,70].

У сучасній медицині, як і раніше, одним з основних завдань лікаря залишається зменшення негативного впливу захворювання на світогляд та спосіб життя пацієнта, що особливо актуально для хронічних захворювань і цілком відповідає відомому здавна принципу «лікуй не хворобу, а хворого», і, як влучно зазначила О.І. Косенкова: «важливо лише додати років до життя, але і життя до років» [8,9]. Будь-яке хронічне захворювання впливає на усі компоненти здоров'я, погіршуючи не лише фізичне, але й психічне та соціальне самопочуття хворої людини. Відтак, із роками в медицині назрівала необхідність більш детального дослідження власне усього комплексу факторів здоров'я, які пов'язані із захворюванням, з метою виявлення тих, що впливають на його перебіг, прогноз, ефективність лікування, що знайшло своє відображення в широкому дослідженні суб'єктивної складової захворювань. Сьогодні суб'єктивною складовою захворювання можна вважати будь-яку

інформацію про стан здоров'я людини, отриману безпосередньо від неї або від її оточення. Для стандартизації цієї інформації у медицині використовують низку інструментів, які об'єднані терміном «оцінки, дані пацієнтом» (в англійській літературі PRO – patient-reported outcomes). Ключовим елементом PRO є якість життя, пов'язана зі здоров'ям [13,70].

Вивчення якості життя (ЯЖ) дітей із хронічними захворюваннями привернуло велику увагу клініцистів та науковців, які розглядають це поняття як інтегральний показник здоров'я, а оцінка ЯЖ є одним із пріоритетних напрямків сучасної медицини, а також невід'ємною частиною комплексного аналізу нових методів діагностики, ефективності медичних втручань, лікування, профілактики та реабілітації, покращення ж ЯЖ пацієнтів із хронічними захворюваннями, які не обмежують тривалість життя, сьогодні є основною метою їхнього лікування [13,14, 16,20,22,29,38,47,63,76]. Згідно цього і розуміння природи соматичних захворювань, підходи до лікування і реабілітації все більше схиляються до комплексної моделі медицини з урахуванням не тільки об'єктивних, але й суб'єктивних показників захворювання [18]. Свідченням цього є те, що ще тридцять років тому в пошуковій наукометричній базі Medline щорічно з'являлося близько 300 публікацій з проблем вивчення якості життя [8], а лише за 2016 р. за запитом ЯЖ у базі налічується понад 5000 публікацій.

У сучасній педіатрії показник ЯЖ активно використовується в популяційних дослідженнях для розробки нормативів за віком і статтю, проводиться моніторинг різноманітних контингентів дітей при розробці медичних стандартів та оцінці ефективності профілактичних заходів, визначенні комплексного впливу хронічних захворювань на дітей, для індивідуального моніторингу стану хворої дитини під час лікування тощо [7,9,16, 21,46,49,84].

Термін «якість життя» далеко не новий у медичній практиці, однак загальноприйнятого його визначення сьогодні немає [9,18,22]. Під ним слід розуміти, насамперед, відображення відчуття власного благополуччя особистістю в конкретному суспільному середовищі. У медичних науках зазвичай застосовують термін «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» (ЯЖПзЗ) (в англійській літературі – «health-related quality of life» (HRoQL), який у змістовному тлумаченні є вужчим та характеризує від-

чуття власного благополуччя в контексті захворювання, тобто наскільки людина почуває себе здоровою у фізичному, соціальному та психологічному плані при тому чи іншому захворюванні [9,12]. Відтак, ЯЖПЗЗ є інтегральним показником здоров'я, який оцінює комплексний вплив захворювання на здоров'я. Варто додати, що ЯЖ сьогодні є не лише інтегральною характеристикою здоров'я, але й надійним індикатором гуманітарної складової економічного розвитку [2].

Покращення самопочуття та ЯЖ пацієнтів із хронічними захворюваннями вже давно є одним з основних завдань фахівців охорони здоров'я. Ще у 1948 р. ВООЗ визначала поняття «здоров'я» не лише як відсутність захворювання, але й як наявність фізичного, психологічного та соціального благополуччя [18]. У 1991 р. ВООЗ був започаткований проект з оцінки ЯЖ з метою розробки та впровадження міжнародних методик оцінки ЯЖ, а з 1995 р. ВООЗ визнає покращення ЯЖ пацієнтів із хронічними, тривалими захворюваннями, до яких належить гемофілія, одним з найважливіших завдань медицини. З цього ж року основним координатором таких досліджень у Європі стає міжнародна некомерційна організація MAPI Research Institute, м. Ліон, Франція [9,10].

За твердженням Ю.М. Нечитайло, «в Україні дослідження якості життя залишаються недостатніми ні за об'ємом, ні за якістю не тільки з технічних проблем, але й через відсутність соціального запиту» [12]. Адаптованих інструментів для оцінки ЯЖ у педіатричних пацієнтів в Україні вкрай мало, не сформована національна концепція оцінки ЯЖ, відсутні профільні інститути з дослідження цієї тематики, наслідком чого є повільне та поки що мало-ефективне впровадження методології дослідження ЯЖ у практичну та теоретичну медицину [12]. Хоча, ймовірно, найбільш вагомим фактором затримки впровадження оцінки ЯЖ саме в практичну медицину є неповне розуміння практичними лікарями доцільності та вагомості її визначення.

Хоча сьогодні залишається дискусійним питання застосування суб'єктивної оцінки відчуття благополуччя в інтерпретації об'єктивізму загального здоров'я, основним інструментом для оцінки ЯЖ, тобто для кількісного її відображення в наукових дослідженнях та практичній медицині, є запитальники [9,13]. Сьогодні за змістовною специфічністю виділяють два види запитальників для оцінки ЯЖ:

загальні та специфічні, або так звані «хворобоспецифічні» [9,12,13,67]. Загальні запитальники не враховують нозологічних особливостей захворювання, однак дають можливість порівнювати ЯЖ пацієнтів із різними захворюваннями між собою та із середньопопуляційними показниками. Однак загальні інструменти є менш інформативними для моніторингу перебігу захворювання, корекції програм лікування та оцінки їхньої ефективності, розробки програм психосоціальної реабілітації. Для цього більш доцільним вважається використання специфічних запитальників, а за твердженням Ю.М. Нечитайло, «в педіатричній практиці майже винятково застосовуються спеціальні педіатричні анкети» [9,12,42]. Окрім цього, підхід до оцінки ЯЖ у дітей та дорослих із хронічними захворюваннями повинен бути диференційованим, що актуалізує розробку та використання специфічних запитальників для дітей різних вікових груп [8,12,82]. Специфічні запитальники нині розроблені для більшості захворювань, у тому числі й для гемофілії у дітей.

Аналіз літератури показав, що на даний час розроблено і впроваджено в медичну практику декілька специфічних запитальників для оцінки ЯЖ дітей з гемофілією, серед яких найчастіше застосовують два: запитальник Haemo-QoL, створений у 2002 р. у співпраці центрів лікування гемофілії шести європейських країн, та канадський запитальник CHO-CLAT [26,31,34, 37,57,64,70,73,82]. Haemo-QoL виявився лідером у дослідженнях та з доступних наукових джерел є найбільш апробованим і валідованим [35,51,54,59,60,70,71,73,82,83]. Якщо загальні інструменти оцінки ЯЖ сьогодні є доступними в Україні у валідованих версіях, то специфічні запитальники для оцінки ЯЖПЗЗ у пацієнтів з гемофілією у валідованих версіях в Україні сьогодні недоступні. Враховуючи суб'єктивний характер оцінки ЯЖ, сьогодні вироблені чіткі методологічні стандарти щодо проведення подібних досліджень у педіатрії [10,13,70,82]. Згідно з міжнародними рекомендаціями, для використання інструментів оцінки ЯЖ в новому етнолінгвістичному середовищі потрібно провести процедуру його валідації [4,9,34]. Водночас сьогодні світова медицина не потребує нових інструментів для оцінки ЯЖ пацієнтів з гемофілією, оскільки наявні цілком відповідають поставленим до них вимогам оцінки ЯЖ [57]. Відтак актуальним для вирішення в Україні залишається питання не створення нових

інструментів для оцінки ЯЖПзЗ у пацієнтів з гемофілією, а їх адаптація до національних умов, що забезпечить відповідність міжнародним стандартам менеджменту хворих на гемофілію А.

За останні 20 років високий рівень лікування гемофілії значно покращив ЯЖ пацієнтів, а середня тривалість їхнього життя майже досягла рівня чоловічого населення без гемофілії, принаймні, в країнах з високим рівнем економічного розвитку [35,43,45,69]. Безперечним є той факт, що середня очікувана тривалість життя людей з гемофілією безпосередньо залежить від важкості захворювання та якості медичної допомоги [77]. Без адекватного лікування більшість дітей з важкою формою гемофілії помирають ще до досягнення повноліття, проте при правильному лікуванні, згідно з міжнародними рекомендаціями, очікувана середня тривалість життя у дітей практично не відрізняється від здорових. Так, ще на початку ХХ-го століття середня тривалість життя чоловіків з гемофілією становила лише 11 років, до 60-х років цей показник становив на 20 років менше середньопопуляційних даних [32], а на початку 2000-х у США середня тривалість життя людей з гемофілією була на 10 років меншою, а в останні роки — на рік меншою за середні показники в популяції [17]. Однак, за різними літературними даними, сьогодні діти з гемофілією мають майже таку саму середню тривалість життя, як у здоровій популяції, і можна впевнено констатувати, що сучасна медицина змогла «дати роки до життя» пацієнтам з гемофілією. Поряд з цим вкрай актуальним залишається питання покращення ЯЖПзЗ, таких пацієнтів.

Важливість вивчення та дослідження соціально-психологічного компоненту дітей з гемофілією та зміни погляду на питання лікування та реабілітації таких пацієнтів сьогодні диктує загальна тенденція медичної науки — поступовий її перехід від біомедичної моделі до біопсихосоціальної. Саме тому сучасний менеджмент гемофілії ґрунтується не лише на оцінці клінічних симптомів, ортопедичного статусу та виживанні пацієнтів, але й на оцінці сприйняття ними якості власного життя в контексті свого захворювання [48,78,82]. За таких умов одним із основних компонентів менеджменту дітей з хронічними захворюваннями (у тому числі і з гемофілією) є контроль та покращення ЯЖПзЗ. Так, згідно рекомендацій Всесвітньої федерації гемофілії (ВФГ) — Guidelines for the management of hemophilia, —

пріоритетним завданнями медичного менеджменту гемофілії є:

- 1) профілактика кровотеч та ураження суглобів;
- 2) швидке лікування кровотечі;
- 3) менеджмент ускладнень (ураження суглобів, м'язів та інші геморагічні ускладнення, виникнення інгібіторних антитіл, вірусних інфекцій, які передаються з продуктами крові);
- 4) турбота про психосоціальне здоров'я [48].

У контексті останнього пункту ВФГ рекомендує одним з основних моніторингових обстежень, які повинні регулярно виконуватися у хворих на гемофілію щонайменше один раз на рік, оцінку ЯЖПзЗ [48,70,78]. Такий діагностичний комплекс із обов'язковим включенням визначення ЯЖПзЗ дітей з гемофілією впроваджено сьогодні в багатьох розвинутих медичних школах світу [78].

Останніми роками проведені численні дослідження, зосереджені на біопсихосоціальних наслідках лікування хворих на гемофілію А з точки зору самого пацієнта, що дало змогу визначити нові підходи до лікування, кількісно порівняти користь того чи іншого лікування для пацієнта, проводити подальші фармакоеконімічні розрахунки [35]. Так, у багатьох країнах світу давно введено так зване «домашнє лікування» гемофілії, тобто проведення замісної терапії у домашніх умовах. І одним з основних індикаторів успішності такого підходу у лікуванні гемофілії стала оцінка ЯЖ, яка виявилася кращою порівняно з показниками пацієнтів, які отримували лікування в умовах лікувально-профілактичних закладів [23,48,61,62].

Ще у 2006 р. у рамках European Hematology Association, з метою поширення знань серед лікарів та дослідників, підтримки високих міжнародних стандартів у галузі дослідження ЯЖ, була створена наукова робоча група з розробки та впровадження практичних та клінічних рекомендацій щодо дослідження ЯЖ та симптомів у гематології [53].

Моніторинг ЯЖПзЗ пацієнтів з гемофілією дозволяє своєчасно оцінити та кількісно визначити багатозначне поняття сприйняття власного благополуччя, допомогти оцінити переваги нових методів лікування з точки зору цінностей та очікувань пацієнта, оцінити якість медичної допомоги для можливості покращення її на місцевому та національному рівні [47]. Індивідуалізація програм лікування з впливом на психосоціальні фактори благополуччя со-

годні відіграє також не останню роль у мотивації до застосування інструментів оцінки ЯЖ у менеджменті гемофілії.

Перші публікації з питань ЯЖПзЗ у пацієнтів з гемофілією з'явилися лише у 90-х роках минулого століття. В одному з таких досліджень показано, що пацієнти з гемофілією не відрізняються від здорової популяції в оцінці власного здоров'я, хоча більшість сучасних досліджень показують протилежний результат [68]. Ймовірно, такі результати зумовлені відсутністю на той час хворобо-специфічних та застосуванням загальних запитальників у пацієнтів з гемофілією [33,68]. З роками інтерес до психосоціального компоненту здоров'я дітей з гемофілією зростає, що зумовило появу специфічних інструментів для оцінки ЯЖПзЗ у пацієнтів із гемофілією, включення оцінки ЯЖ до національних клінічних настанов, зростання кількості досліджень із цієї тематики.

Результати досліджень ЯЖ пацієнтів із гемофілією показали, що гемофілія негативно впливає на ЯЖПзЗ, а психосоціальні предиктори відрізняються у різних країнах у пацієнтів з гемофілією А і впливають на зміну клінічних характеристик захворювання, що свідчить про необхідність вироблення та впровадження програм для покращення соціально-психологічної адаптації дітей та підлітків з гемофілією А з урахуванням національних особливостей організації медичної допомоги хворим на гемофілію, економічних, етнічних та культурних особливостей [1,36,42, 51,58, 60,78,85]. Однак це питання сьогодні майже не досліджено в країнах, що розвиваються [36].

Гемофілія, особливо важка її форма, на жаль, часто призводить до неминучої інвалідизації пацієнтів. В Україні інвалідами стають від 80–90% хворих дітей до 14 років, а до 21 року — майже 100% хворих, операційного лікування потребують до 20% дітей, які страждають на важку форму гемофілії з ураженням опорно-рухового апарату. Такі цифри не можуть не лякати та водночас нагадують, що адекватне лікування може знизити частоту інвалідизації до 2%.

Діти з важкою гемофілією мають часті крововиливи в м'які тканини та суглоби. Повторні крововиливи провокують пошкодження структури та функціонування ураженого суглоба, виникнення сильного болю, порушення рухливості та в кінцевому результаті інвалідизацію [27,86]. Очевидно, що такі фактори, разом з потребою у регулярних моніторингових обстеженнях та систематичній замісній терапії,

значно погіршують ЯЖ дитини [42]. Більше того, суглобові кровотечі провокують емоційні та поведінкові проблеми, проблеми в сім'ї [40] та погіршення ЯЖПзЗ [51,66,72]. У молодих пацієнтів із гемофілією є значно нижчі показники фізичного та соціального функціонування, загального здоров'я порівняно з показниками в популяції загалом [24]. Якість життя дітей із гемофілією може значно відрізнятися у різних країнах. Ці відмінності можуть бути зумовлені різним рівнем економічного розвитку, медичного забезпечення, що пов'язано з різними клінічними характеристиками захворювання, частотою кровотеч і типом лікування (на вимогу чи профілактичне), психосоціальними факторами [25,30,52]. Так, одне з досліджень у Великобританії показало, що пацієнти з гемофілією, які постійно перебували на профілактичному лікуванні, мали значно кращі показники ЯЖПзЗ, ніж інші пацієнти [87]. У іншому дослідженні показано, що ЯЖПзЗ у дітей зменшилася з ростом важкості гемофілії та виразності суглобового болю [77].

Діти, хворі на гемофілію, в контексті свого захворювання часто позбавлені потенційної можливості нормального розвитку у школі та в майбутньому житті. Пацієнти з гемофілією належать до групи підвищеного ризику зараження інфекціями, які передаються з препаратами крові, такими як гепатит, ВІЛ, пріонними захворюваннями [65]. Одним з найважчих ускладнень замісного лікування пацієнтів із важкою гемофілією залишається виникнення інгібіторних антитіл до FVIII (сьогодні це 25–30% пацієнтів з важкою формою гемофілії А), що в свою чергу провокують збільшення ризику виникнення важких внутрішньотканинних та суглобових кровотеч, прогресування ураження суглобів зі значними обмеженнями функціонування опорно-рухової системи та в кінцевому результаті інвалідизацію і неминуче погіршення ЯЖПзЗ [11,41,44,45,56,79,82]. Усі ці фактори вимагають великої кількості людських та економічних ресурсів в епоху постійно зростаючих фінансових обмежень, і аналіз цих ресурсів слід розглядати не лише у контексті «захворюваність-смертність», але й у контексті ЯЖ.

Діти з гемофілією мають значно вищий ризик розвитку психосоціальних проблем порівняно зі здоровими дітьми, і ці проблеми значно впливають на їхню можливість вести такий спосіб життя, якого вони прагнуть [74,75]. Чи не єдиною можливістю індикації психосоціального компоненту в кількісному вимірі у таких пацієн-

тів є оцінка ЯЖ. Одним з найбільших на сьогодні міжнародних досліджень впливу психосоціальних проблем у пацієнтів з гемофілією є ініціативне дослідження The Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO), розпочате у 2009 році. Дослідження 675 пацієнтів різного віку з гемофілією проводилося у 10 країнах світу [50]. За даними дослідження, близько 80% досліджених мали проблеми з пошуком роботи через гемофілію, 48% були зареєстровані інвалідами, 38% повідомляли про хронічний біль, 49% мали артрит, 43% — гепатит С та 18% — ВІЛ, психічні та психіатричні захворювання, асоційовані з гемофілією, виявлено у 28% хворих на гемофілію А. Результати дослідження HERO показали значну вагомість психосоціального компоненту гемофілії А та актуальність її дослідження й моніторингу.

Батьки часто оцінюють стан своїх дітей інакше, ніж самі діти. В одному з досліджень продемонстровано відмінності в оцінці ЯЖ дітей із гемофілією батьками та самими дітьми [71]. Так, у дітей віком 4–7 років показники ЯЖ були нижчими за показники, що дали їхні батьки, у віковій групі 8–12 років було навпаки, а у дітей 13–17 років показники майже збігалися. Також показано, що оцінка батьками ЯЖ своїх дітей з гемофілією залежить від віку дитини та важкості захворювання. У контексті цього, сьогодні найбільш пріоритетним вважається комплексний підхід при оцінці ЯЖ дітей: оцінюються дані, отримані від дитини («self-report»), та дані оцінки ЧЖ дитини її батьками («проху-report»), що дає змогу оцінити ЯЖ дітей з власного уявлення та сприйняття цього поняття батьками [10,13].

У європейських центрах лікування гемофілії сьогодні працюють багатопрофільні команди фахівців, що турбуються не лише про біомедичні аспекти захворювання, але й про психос-

оціальні детермінанти. Основними елементами психосоціальної допомоги дітям з гемофілією у таких центрах є: регулярний моніторинг та скринінг показників ЯЖ, психологічне виховання (організація таборів для дітей з гемофілією, школи гемофілії, батьківські збори), психосоціальні втручання, практична допомога (допомога в працевлаштуванні), програми індивідуального догляду тощо. У контексті такого підходу активно використовуються запитальники для оцінки ЯЖ дітей з гемофілією у клінічній практиці багатьох світових країн (Канада, Німеччина, Франція, Великобританія, Туреччина, Єгипет, Росія, Бразилія, Ірак, Філіппіни та ін.) [6,36,39,54,55,60,73,81].

Висновки

1. Оцінка ЯЖПзЗ дітей з гемофілією А стала корисним інструментом як для клініцистів, так і для науковців у сучасній світовій медицині, та дозволяє зробити лікування таких дітей максимально персоніфікованим.

2. В Україні впровадження інструментів PRO, зокрема запитальників для оцінки ЯЖПзЗ для пацієнтів з гемофілією та іншими розладами згортання крові, у практичну та теоретичну медицину є недостатнім через низку причин. Не дослідженою залишається також ЯЖПзЗ у дітей з гемофілією в Україні.

3. На даному історичному етапі у дитячій гемостазіології в Україні залишається проблемним та актуальним для вирішення питання відсутності валідованих хворобо-специфічних інструментів для оцінки ЯЖПзЗ у пацієнтів з гемофілією, наявність яких забезпечила б можливість проведення менеджменту дітей з гемофілією згідно з міжнародними рекомендаціями.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдей Г.М. Качество жизни и психоэмоциональное состояние больных с гемофилией / Г.М. Авдей, О.П. Чайковская, Н.Ф. Василевская // *Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».* — Гродно, 2013. — С. 3—5.
2. Адаптація опитувальника «Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire QOLCE: Parent Form» до національних умов / Б.П. Криштопа, В.А. Огнев, Л.Ю. Лічман [та ін.] // *Україна. Здоров'я нації.* — 2011. — №3. — С. 151—159.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 420 с.
4. Владимірова Е.Б. Качество жизни при саркоидозе — валидация нового інструмента / Е.Б. Владимірова, И.В. Сивокосов, Е.И. Шмелев // *Терапевтический архив.* — 2008. — №3. — С. 49—53.
5. Гемофілія у новонароджених дітей: погляд на проблему / Л.Я. Дубей, Ю.С. Коржинський, Н.В. Дубей, А.І. Маркін // *Укр. журн. гематол. та трансфузіол.* — 2012. — №2. — С. 26—34.
6. Качество жизни детей больных гемофилией на профилактическом методе лечения / Н.А. Попова, М.А. Моргунова, И.В. Курилова [та ін.] // *Гематол. и трансфузіол.* — 2012. — Т.57. — №3. — С. 130—131.

7. Ковтюк Н.І. Якість життя, пов'язана із здоров'ям у дітей з неврологічною патологією та можливістю його покращання / Н.І. Ковтюк, Ю.М. Нечитайло, І.О. Юхимець // Клін. експеримент. патол. — 2012. — №1. — С. 96—98.
8. Косенкова О.И. Проблема качества жизни в современной медицине / О.И. Косенкова, В.И. Макарова // Экология человека. — 2007. — №11. — С. 29—34.
9. Кривенко В.І. Якість життя як ефективний об'єктивний критерій діагностики та лікування у сучасній медицині / В.І. Кривенко, Т.Ю. Гріненко, І.С. Качан // Запорозький мед. журн. — 2011. — Т.13, №6. — С. 91—96.
10. Лукьянова Е.М. Оценка качества жизни в педиатрии / Е.М. Лукьянова // Качественная клин. практика. — 2002. — №4. — С. 34—42.
11. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство / А.Н. Мамаев. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 264 с.
12. Нечитайло Ю.М. Методологічні основи оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям у дітей / Ю.М. Нечитайло // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т.3, №2. — С. 5—13.
13. Новик А.А. Исследование качества жизни в педиатрии: 2 изд., перераб. доп. / А.А. Новик, Т.И. Ионова. — Москва : РАЕН, 2013. — 136 с.
14. Няньковський С.Л. Оцінка якості життя дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт / С.Л. Няньковський, О.Р. Садова // Проблеми клінічної педіатрії. — 2013. — №2. — С. 51—56.
15. Особенности системы гемостаза при гемофилии / И.Л. Давыдкин, И.А. Зубова, О.А. Гусякова [и др.] // Казанский мед. журн. — 2010. — №4. — С. 438—441.
16. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. — Москва : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. — 320 с.
17. Румянцев А.Г. Гемофилия в практике врачей различных специальностей: руководство / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев, В.М. Чернов. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 136 с.
18. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии / А.Ю. Ненарокомов, Д.Л. Сперанский, Э.В. Аревшатов, А.Ю. Мудрый // Фундаментальные исследования. — 2012. — №2 (ч.2). — С. 421—425.
19. Стасишин О.В. Профілактичне лікування гемофілії — стратегія вибору / О.В. Стасишин // Здоров'я України. — 2011. — №4. — С. 48—49.
20. Чернега Н.В. Визначення якості життя дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит та цироз печінки / Н.В.Чернега, М.Ф.Денисова // Перинатология и педиатрия. — 2011. — №2. — С.56—58.
21. Якість життя та ефективність лікарських засобів при неврологічних больових синдромах / Н.І. Ковтюк, Д.Ю. Нечитайло, І.Д. Шкробанець, О.І. Казимірик // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі. — Київ, 2004. — С. 266—267.
22. Якість життя та прихильність до лікування в клініці внутрішніх хвороб: методичний посібник / укл.: Кривенко В.І., Качан І.С., Пахомова С.П. [та ін.]. — Запоріжжя, 2015. — 80 с.
23. A Study of Home Therapy in Hemophilia Patients / H.S. Moon, J.S. Huh, O.K. Lee, M.K. Kim // Clin Pediatr Hematol Oncol. — 2016. — Vol.23(2). — P. 90—96.
24. Alpkilic Baskirt E. Oral and general health-related quality of life among young patients with haemophilia / E. Alpkilic Baskirt, G. Ak, B. Zulfikar // Haemophilia. — 2009. — Vol.15(1). — P.193—198.
25. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia / A.H. Miners, C.A. Sabin, K.H. Tolley [et al.] // Haemophilia. — 1999. — Vol.5(6). — P. 378—385.
26. Assessments of outcome in haemophilia — what is the added value of QoL tools? / H.M. Van den Berg, B.M. Feldman, K. Fischer [et.al.] // Haemophilia. — 2015. — Vol.21(4). — P. 430—435.
27. Blanchette V.S. Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis / V.S., Blanchette V.R. Breakey, S. Revel-Vilk. — SickKids Karger, 2013. — Chapter 6, Managing Hemophilia in Children and Adolescents. — P. 59—78.
28. Bolton-Maggs P.H. Hemophilias A and B / P.H. Bolton-Maggs, K.J. Pasi // Lancet. — 2003. — Vol.361(9371). — P. 1801—1809.
29. Boss R.D. Health-related quality of life for infants in the neonatal intensive care unit / R.D. Boss, H.I. Kinsman, P.K. Donohue // J. Perinatol. — 2012. — Vol.32(12). — P. 901—906.
30. Bullinger M. Psycho-social determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia—a cross-cultural approach / M. Bullinger, S. von Mackensen // Clin Psychol Psychother. — 2008. — Vol.15(15). — P. 164—172.
31. Chevallet L. Linguistic validation of the Haemo-QoL and Haem-A-QoL for use in international studies [abstract] / L. Chevallet, J.H. Weatherall, S. von Mackensen // Value Health. — 2008. — Vol.11. — №3. — P. A165.
32. Claire P. The Aging Patient with Hemophilia: Complications, Comorbidities, and Management Issues / P. Claire // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2010. — P. 191—196.
33. Comparison of the quality of life between HIV — positive haemophilia patients and HIV-negative haemophilia patients / B. Djulbegovic, G. Goldsmith, D. Vaughn [et al.] // Haemophilia. — 1996. — Vol.2(3). — P.166—172.
34. Cross-cultural adaptation and Linguistic Validation of age-group specific haemophilia patient-reported outcome (PRO) instruments for patients and parents / S. von Mackensen, G. Campos, C. Acquadro, M. Strandberg-Larsen // Haemophilia. — 2013. — Vol.19(2). — P. 73—83.
35. Deshbhratar D.P. Comparison of Quality of Life in Adults and Children with Haemophilia / D.P. Deshbhratar // Imperial Journal of Interdisciplinary Research. — 2016. — Vol.2(7). — P. 733—735.
36. Determining the health-related quality of life in individuals with haemophilia in developing economies: results from the Brazilian population / T. Salomon, D.G.Chaves, S.Brener [et al.] // Haemophilia. — 2017. — Vol.23(1). — P. 42—49.
37. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes — Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT) / N.L. Young, C.S. Bradley, V. Blanchette [et al.] // Haemophilia. — 2004. — Vol.10(1). — P. 34—43.
38. Donnelly S.C. Chronic disease and assessing quality of life? / S.C. Donnelly // QJM. — 2016. — Vol.109(11). — P. 701.
39. Espaldon A.M.D. Health-related quality of life Assessment in Filipino children with Hemophilia Aged 4—16 Years in a Tertiary Hospital / A.M. de Espaldon, F.G. Hernandez // J. Hemat. Thromboemb. dis. — 2014. — Vol.2(2). — P. 133—139.
40. Evans M. Emotional and behavioural problems and family functioning in children with haemophilia: a cross-sectional survey / M. Evans, D. Cottrell, C. Shiach // Haemophilia. — 2000. — Vol.6(6). — P. 682—687.
41. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis /

- S.C. Gouw, H.M. van den Berg, J. Oldenburg [et al.] // *Blood*. — 2012. — Vol.119(12). — P. 2922–2934.
42. Fischer K. Health-related quality of life as outcome parameter in haemophilia treatment / K. Fischer, J.G. van der Bom, H.M. van den Berg // *Haemophilia*. — 2003. — Vol. 9(1). — P. 75–81.
43. Franchini M. Hemophilia A in the third millennium / M. Franchini, P.M. Mannucci // *Blood Rev.* — 2013. — Vol.27(4). — P.179–184.
44. Franchini M. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice / M. Franchini, P.M. Mannucci // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol.72(4). — P. 553–562.
45. Franchini M. Past, present and future of hemophilia: a narrative review / M. Franchini, P.M. Mannucci // *Orphanet J Rare Dis.* — 2012. — Vol.2(7). — P.24.
46. Gladh G. Quality of life in neurologically healthy children with urinary incontinence / G. Gladh, M. Eldh, S. Mattsson // *Acta Paediatr.* — 2006. — Vol.95(12). — P. 1648–1652.
47. Gringeri A. Quality of life in haemophilia / A. Gringeri, S. Von Mackensen // *Haemophilia*. — 2008. — Vol.14(3). — P. 19–25.
48. Guidelines for the management of hemophilia / A. Srivastava, A.K. Brewer, E.P. Mauser-Bunschoten [et al.] // *Haemophilia*. — 2013. — Vol.19(1). — P. 1–47.
49. Gusmao J.L. Health-related quality of life and blood pressure control in hypertensive patients with and without complications / J.L. Gusmao, D.Jr. Mion, A.M. Pierin // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2009. — Vol.64(7). — P. 619–628.
50. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics / A.L. Forsyth, M. Gregory, D. Nugent [et al.] // *Haemophilia*. — 2014. — Vol.20(1). — P. 44–51.
51. Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries / A. Gringeri, S. von Mackensen, G. Auerswald [et al.] // *Haemophilia*. — 2004. — Vol.10(1). — P. 26–33.
52. Health-related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors / T.M. Brown, W.C. Lee, A.V. Joshi [et al.] // *Hemophilia*. — 2009. — Vol.15(4). — P. 911–917.
53. Health-related quality of life and symptom assessment in clinical research of patients with hematologic malignancies: where are we now and where do we go from here? / F. Efficace, A. Novik, M. Vignetti [et al.] // *Haematologica*. — 2007. — Vol. 92(12). — P. 159–1598.
54. Health-related quality of life in Egyptian children and adolescents with hemophilia A / A.A. Tantawy, S. von Mackensen, M.A. El-Laboudy [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2011. — Vol. 28(3). — P. 222–229.
55. Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-QoL) at a Brazilian blood center / A.A. Ferreira, I.C. Goncalves Leite, M.T. Bustamante-Teixeira [et al.] // *Bras. Hematol. Hemoter.* — 2013. — Vol.35(5). — P. 314–318.
56. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study / A. Gringeri, C. Leissinger, P.A. Cortesi [et al.] // *Haemophilia*. — 2013. — Vol.19(5). — P. 736–743.
57. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties / P.F. Limperg, C.B. Terwee, N.L. Young [et al.] // *Haemophilia*. — 2017. — Vol.23(4). — P. 497–510.
58. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia / S. Von Mackensen, A. Gringeri, S.M. Siboni [et al.] // *Haemophilia*. — 2012. — Vol.18(3). — P. 345–352.
59. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials / A.O. Oladapo, J.D. Epstein, E. Williams [et al.] // *Haemophilia*. — 2015. — Vol.21(5). — P. 344–358.
60. Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haemo-QoL and Haem-A-QoL questionnaires) of children and adults: result of a single center from Turkey / A. Mercan, N. Sarper, M. Inanir [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2010. — Vol. 27(6). — P. 449–461.
61. Home management of haemophilia / J.M. Teitel, D. Barnard, S. Israels [et al.] // *Haemophilia*. — 2004. — Vol.10(2). — P. 118–133.
62. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia / J.M. Soucie, J.4th. Symons, B. Evatt [et al.] // *Haemophilia*. — 2001. — Vol.7(2). — P. 198–206.
63. Impact of hand burns on health-related quality of life in children younger than 5 years / T.L. Palmieri, K. Nelson-Mooney, R.J. Kagan [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2012. — Vol.73(3). — P. 197–204.
64. International cross-cultural validation study of the Canadian haemophilia outcomes: kids' life assessment tool / P.J. McCusker, K. Fischer, S. Holzhauser [et al.] // *Haemophilia*. — 2015. — Vol.21(3). — P. 351–357.
65. Lindvall K. Health-Related Quality of Life and Adherence in Haemophilia / K. Lindvall [Electronic resource]. — Malmö : Lund University, 2013. — URL: <http://lup.lub.lu.se/record/3910116>
66. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China / R. Wu, K.H. Luke, M.C. Poon [et al.] // *Haemophilia*. — 2011. — Vol.17(1). — P. 70–74.
67. Megari K. Quality of life in chronic disease patients / K. Megari // *Health Psychol Res.* — 2013. — Vol.1(3). — P.141–148.
68. Modern haemophilia treatment: medical improvements and quality of life / F.R. Rosendaal, C. Smit, I. Varkamp [et al.] // *J Intern Med.* — 1990. — Vol.228(6). — P. 633–640.
69. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007 / A. Tagliaferri, G.F. Rivolta, A. Iorio [et al.] // *Haemophilia*. — 2010. — Vol.16(3). — P. 437–446.
70. Novik A. Guidelines patient — reported outcomes in hematology / A. Novik, S. Salek, T. Ionova. — Genoa: Litoprint, 2012. — 210 p.
71. Parents' perception of quality of life in their sons with haemophilia / V.K. Williams, G. Antoniou, A. Jackson, A. Atkins // *J. Paediatr Child Health.* — 2016. — Vol.52(12). — P.1095–1098.
72. Physical fitness in children with haemophilia and the effect of overweight / D.C. Douma-van Riet, R.H. Engelbert, F.R. van Genderen [et al.] // *Haemophilia*. — 2009. — Vol.15(2). — P. 519–527.
73. Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophilic children in six European countries / M. Bullinger, S. von Mackensen, K. Fischer [et al.] // *Haemophilia*. — 2002. — Vol.8(2). — P. 47–54.
74. Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings / F.R. Cassis, F. Querol, A. Forsyth [et al.] // *Haemophilia*. — 2012. — Vol.18(3). — P. 101–114.
75. Psychosocial care for children with haemophilia and their parents in the Netherlands / P.F. Limperg, L. Haverman, M. Beijleveld [et al.] // *Haemophilia*. — 2017. — Vol.23(3). — P. 362–369.
76. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients and parents' perception / N.N. Youssef, T.G. Murphy, A.L. Langseder, J.R. Rosh // *Pediatrics*. — 2006. — Vol.117(1). — P. 54–59.

77. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va) / J.L. Poon, Z.Y. Zhou, J.N. Doctor [et al.] // Haemophilia. — 2012. — Vol.18(5). — P. 699—707.
78. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia / P. de Moerloose, K. Fischer, T. Lambert [et al.] // Haemophilia. — 2012. — Vol.18(3). — P. 319—325.
79. Runkel B. RCT — subjective physical performance and quality of life after a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia / B. Runkel, S. Von Mackensen, T. Hilberg // Haemophilia. — 2017. — Vol.23(1). — P. 144—151.
80. Simpson M.L. Management of joint bleeding in hemophilia / M.L. Simpson, L.A.Valentino // Expert Rev Hematol. — 2012. — Vol.5(4). — P. 459—468.
81. Taha M.Y. Health-related quality of life in children and adolescents with hemophilia in Basra, Southern Iraq / M.Y. Taha, M.K. Hassan // J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 2014. — Vol.36(3). — P. 179—184.
82. Textbook of Haemophilia / Ed.: C. Lee, E. Berntorp, K. Hoots. — 3rd ed. — Oxford: Wiley-Blackwell, 2014. — 560 p.
83. The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia / E. Pollak, H. Muhlan, S. von Mackensen, M. Bullinger, HAEMO-QOL GROUP // Haemophilia. — 2006. — Vol.12(4). — P. 384—392.
84. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory General Core Scales and type 1 Diabetes Model / J.W. Varni, T.M. Burwinkle, J.R. Jacobs [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — Vol.26(3). — P. 631—637.
85. The Quality of Life of children with Hemophilia in Shiraz, Iran / S. Bagheri, N. Beheshtipoor, M. Rambod [et al.] // IJCBNM. — 2013. — Vol.1(2). — P. 110—120.
86. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study / R. Klamroth, H. Pollmann, C. Hermans [et al.] // Haemophilia. — 2011. — Vol.17(3). — P. 412—421.
87. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States / X. Ye, N. Duncan, A. Shapiro [et al.] // Haemophilia. — 2012. — Vol.18(5). — P. 760—765.
88. Zimmerman B. Hemophilia: in review / B. Zimmerman, L.A. Valentino // Pediatrics in review. — 2013. — Vol.34(7). — P. 289—294.

Сведения об авторах:

Маркин Андрей Игоревич — аспирант каф. педиатрии и неонатологии ФПДО Львовского НМУ имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Дубей Леонид Ярославович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии и неонатологии ФПДО Львовского НМУ имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Комендант Кристина Михайловна — врач-педиатр частной детской поликлиники «Веселка». Адрес: г. Львов, пр-т Красной Калины, 68.

Дубей Наталия Васильевна — к.мед.н., ассистент каф. лучевой диагностики ФПДО Львовского НМУ имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Статья поступила в редакцию 12.08.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформлении списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повышения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается **сведениями обо всех авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия

ЛАТРЕН®

Комплексний препарат з посиленою мікроциркуляторною дією

- *Покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові¹*
- *Покращення регіонарного та загального церебрального кровотоку²*

- *Покращення перебігу периопераційного періоду та скорочення термінів госпіталізації^{2, 4}*
- *Раннє відновлення функціонального стану нирки⁴*
- *Сприяє купіруванню стійкого больового синдрому³*

Р.С.М.03 Україна № ІА/6388/01/01 від 20.04.2012 г.

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

