

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия УКРАИНА

9 771992 589002 &gt;



## 1 (73) 2018

Наш подписной индекс 22811

**АКУШЕРСТВО**

**ПЕРИНАТОЛОГИЯ**

**ПЕДИАТРИЯ**

Журнал  
«Перинатология  
и Педиатрия»  
реферруется  
и индексируется:



**Безперервна  
медична освіта  
(CME)**

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

**Забезпечення  
2-x credit units**

**Навчальні семінари  
для лікарів різних  
спеціальностей**



# АТОКСІЛ АТОXIL

## СИЛА СУЧАСНОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ

метеоризм

здуття кишечника

діарея

Розлад шлунку

біль

харчові алергії

діарея

харчові алергії

нудота

розлад травлення

біль



дисбіоз

нудота

харчові отруєння

Розлад шлунку

вірусні або  
бактеріальні

інфекції

неправильне харчування

здуття кишечника

нудота

розлад травлення

## АТОКСІЛ – “СУХА КРАПЕЛЬНИЦЯ”

- висока сорбційна ємність по патологічних білках до 600мг/г
- швидкий початок дії, уже на 4-5 хвилині
- селективність дії, зберігає корисну мікрофлору
- легкість застосування, у виді розчину для пиття

Виробник: ТОВ «Орісіл-фарм»

Україна, м. Львів, вул. Шевченка, 31, тел.: 032 297 04 06

реєстраційне посвідчення НРА/2616/01/01 від 01.12.2014

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

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

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

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

**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 № 3 від 19.03.2018 р.

Підписано до друку 28.03.2018 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](mailto:peditr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
**http://**[med-expert.com.ua/](http://med-expert.com.ua/)

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об'єм вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 5000 прим.  
Зам. №29.03/01 від 29.03.2018  
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», 2018  
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2018

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



# PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE

Scientific and Practical journal

<b>SHEAF-EDITOR</b>	<b>Antypkin Yuriy Gennadyovich</b> — 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
<b>HEAD EDITOR</b>	<b>Davidova Yuliya Volodimyrivna</b> — 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
<b>DEPUTY HEAD EDITOR:</b>	<b>Omelchenko Lyudmila Ivanivna</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv <b>Dronova Victoria Leonidivna</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv <b>Kvashnina Lyudmila Viktorivna</b> — 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
<b>SCIENTIFIC ADVISERS:</b>	<b>Ventskiy Borys Mykhailovych</b> — 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 <b>Volosovets Oleksandr Petrovich</b> — 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 <b>Avramenko Tetyana Vasilyvna</b> — 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
<b>ACADEMIC SECRETARY:</b>	<b>Marushko Rostislav Volodymyrovich</b> — 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
<b>PROJECT DIRECTOR LAYOUT AND DESIGN EXECUTIVE EDITOR</b>	Bakhtiarova Dana Olegivna Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych Sheiko Irina Olexandrivna

## EDITORIAL BOARD:

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

## 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. 3 from 19.03.2018  
Passed for printing 28.03.2018

### 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](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto: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. 29.03/01 from 29.03.2018  
Printed in the «Aurora-print» printing house,  
5, Prichalnaya 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», 2018  
©Group companies Med Expert, LLC, 2018

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

Kiev 2018

**ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА**

Научно-практический журнал

**ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА**

Науково-практичний журнал

**PERINATOLOGY AND PEDIATRICS. UKRAINE**

Scientific and Practical journal

1 (73) 2018

**СОДЕРЖАНИЕ**

**КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**К вопросу о рациональном применении антибиотиков в акушерстве и гинекологии**

**CONTENTS**

**HEAD EDITOR COLUMN**

**6 To the question of the antibiotics rational using in obstetrics and gynecology**

**АКУШЕРСТВО**

**OBSTETRICS**

**МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ**

**Підходи з обмеження втручання під час переймів та пологів**

**9 Approaches to Limit Intervention During Labor and Birth**

**Клінічні настанови лікування артеріальної гіпертензії в дорослих**

**16 Guideline for High Blood Pressure in Adults**

**Керівництво з попередження, виявлення, оцінки та управління високим кров'яним тиском у дорослих  
10.2.2. Вагітність. Загальний опис**

**20 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults  
10.2.2. Pregnancy**

**АКУШЕРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ**

**OBSTETRICAL CARDIOLOGY**

*Шаповалова В.В., Трембовецька О.М., Чижевська О.О.*  
**Перипартальна кардіоміопатія (складні клінічні випадки)**

**22 Shapovalova V.V., Trembovetska O.M., Chyzevska O.O. Peripartum cardiomyopathy (complex clinical cases)**

**БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА**

**A HIGH RISK PREGNANCY**

*Каримов А.Х., Иванисова А.Г., Давлетова Д.М.*  
**Особенности течения родов и перинатальных исходов у женщин с анемией в сочетании с пиелонефритом**

**24 Karimov A.Kh., Ivanisova A.H., Davlietova D.M. Features of course of labour and perinatal outcomes in women with anaemia in combination with pyelonephritis**

*Товстановская В.А., Алаторских А.Е.*  
**Перспективы использования препаратов магния и витамина В<sub>6</sub> у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани**

**30 Tovstanovska V.A., Alatorskykh A.Ye. Prospects for using magnesium and vitamin B<sub>6</sub> in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia**

*Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.*  
**Застосування ентеросорбентів у клініці вагітних високого ризику**

**36 Davydova Yu.V., Lymanska A.Yu. Clinical use of enterosorbents in pregnant women of high risk**

*О.В. Булавенко, А.В. Вознюк, Н.В. Титаренко, І.Л. Кукуруза*  
**Інтерлейкін 6 та інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності як предиктори передчасних пологів у жінок із багатопліддям**

**41 Bulavenko O.V., Vozniuk A.V., Tytarenko N.V., Kukuруза I.L. Interleukin 6 and integrated index of anamnesis, initial health status and gestation course as predictors of preterm delivery in women with multiple gestation**

Лиманська А.Ю., Огородник А.О., Давидова Ю.В.  
**Ефективність діагностики і лікування  
 пневмонії у вагітних згідно із сучасними  
 європейськими та національними  
 рекомендаціями**

**ОБЗОРЫ**

Огородник А.О., Давидова Ю.В., Бутенко Л.П.  
**Кесарів розтин: віддалені  
 наслідки — «ніші» післяопераційного рубця**

**ОСОБЕННОСТИ  
 ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ  
 СОСТОЯНИЙ**

Сюсюка В.Г.  
**Гормональна функція системи  
 мати—плацента—плід у вагітних  
 з психоемоційними порушеннями,  
 обумовленими тривожністю**

**ЛЕНТА НОВОСТЕЙ**

48 *Lymanska A.Yu., Ohorodnyk A.O., Davydova Yu.V.*  
**Efficacy of diagnosis and treatment  
 of pneumonia in pregnant women according  
 to the modern European and national  
 recommendations**

**REVIEWS**

54 *Ohorodnik A.O., Davydova Yu.V., Butenko L.P.*  
**Caesarean section: long-term consequences -  
 «niches» of postoperative scar**

**THE FEATURES  
 OF THE PSYCHOSOMATIC  
 CONDITIONS**

57 *Syusyuka V.G.*  
**Hormonal function of mother—placenta—foetus  
 system of pregnant women  
 with psycho-emotional disorders  
 stipulated by anxiety**

61 **NEWSLINE**

**ПЕРИНАТОЛОГИЯ**

**ПРОФИЛАКТИКА  
 ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ**

Давыдова Ю.В.  
**Фолиеводефицитные состояния и роль  
 их коррекции в профилактике акушерских  
 и перинатальных осложнений**

Дикусарова С.М., Платонова О.М.,  
 Хилобок-Яковенко О.В.  
**Перинатальні висліди багатоплідної  
 вагітності після запліднення *in vitro*  
 та при спонтанних вагітностях**

Ткаченко В.Б., Раздаибедина А.С., Воробйова І.І.  
**Оцінка ризику спонтанного викидня залежно  
 від генетичних характеристик жінки**

Деменіна Н.К., Іщенко Г.І.  
**Вплив інфекції кору на вагітність та методи  
 профілактики (огляд літератури)**

**PREVENTION  
 OF PERINATAL LOSSES**

63 *Yu.V. Davydova*  
**Folate deficiency and the role  
 of its correction in prevention of obstetric  
 and perinatal complications**

70 *Dykusarova S.M., Platonova O.M.,  
 Khilobok-Jakovenko O.V.*  
**Perinatal outcomes of multiple  
 gestation after in vitro fertilization  
 and spontaneous pregnancies**

74 *Tkachenko V.B., Razdaibiedina A.S., Vorobiova I.I.*  
**Evaluation of risk of miscarriage depending on  
 genetic characteristics of a woman**

80 *Demenina N.K., Ishchenko H.I.*  
**Influence of measles on pregnancy  
 and prevention methods (a literature review)**

**PERINATOLOGY**

**ПЕДИАТРИЯ**

**ЮБИЛЕЙ**

**История Одесской ассоциации  
 врачей-педиатров и неонатологов  
 (к 100-летию юбилею)**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
 ПЕДИАТРИИ**

Березенко В.С., Михайлюк Х.З.,  
 Шадрін В.О., Крат В.В.  
**Особенности обеспеченности витамином D  
 детей с аутоиммунным гепатитом**

Починок Т.В., Журавель О.В.,  
 Вороніна С.С., Гур'єва О.В.  
**Патогенетичні механізми коморбідного  
 перебігу респіраторної патології та  
 гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби  
 у дітей, які часто хворіють**

Шадрін О.Г., Задорожна Т.Д., Березенко В.С.,  
 Басараба Н.М., Радущинська Т.Ю., Гайдучик Г.А.,  
 Арчакова Т.М., Місник В.П.  
**Особенности перебігу та диференціальної  
 діагностики хронічної діареї  
 у дітей раннього віку**

**PEDIATRICS**

**ANNIVERSARIES**

84 **History of the Odessa Association  
 of Pediatricians and Neonatologists  
 (to 100<sup>th</sup> anniversary)**

**ACTUAL QUESTIONS  
 OF PEDIATRICS**

92 *Berezenko V.S., Mykhayluk K.Z.,  
 Shadrin V.O., Krat V.V.*  
**Features of vitamin D status  
 in children with autoimmune hepatitis**

98 *Pochinok T.V., Zhuravel O.V.,  
 Voronina S.S., Gurieva O.V.*  
**Pathogenetic mechanisms  
 of respiratory pathology with comorbid  
 gastroesophageal reflux disease  
 in frequently ill children**

105 *Shadrin O.G., Zadorozhnaya T.D., Berezenko V.S.,  
 Basaraba N.M., Radushinskaya T.Yu., Gaiduchik G.A.,  
 Archakova T.M., Misnik V.P.*  
**Features of the course  
 and differential diagnosis  
 in infants with chronic diarrhea**

## КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

Бельська О.А., Омельченко Л.І., Муквіч О.М., Дудка І.В., Людвік Т.А., Вдовіна Н.М.  
**Особливості трофологічного статусу при ювенільному ревматоїдному артриті залежно від забезпеченості організму вітаміном D**

## ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ

Кривченя Д.Ю., Руденко Є.О., Дубровін О.Г.  
**Мініінвазивна корекція стенозів дихальних шляхів у дітей**

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О., Михайлець Л.П.  
**Без права на помилку: клінічний випадок глутарової ацидурії І типу**

## ЛЕКЦИИ

Цимбаліста О.Л., Вовк З.В.  
**Ятрогенна патологія легень (лекція)**

## CARDIORHEUMATOLOGY

111 Belskaya E.A., Omelchenko L.I., Mukvich E.N., Dudka I.V., Ludvik T.A., Vdovina N.M.  
**Nutritional status features in juvenile rheumatoid arthritis related to vitamin D status**

## PEDIATRIC SURGERY

118 Krivchenya D.U., Rudenko E.O., Dubrovin A.G.  
**Minimally invasive treatment of airway stenoses in children**

## CLINICAL CASE

125 Kyrylova L.H., Yuzva O.O., Miroshnikov O.O., Mikhailets L.P.  
**Mistakes are not an option: a clinical case of glutaric aciduria type 1**

## LECTURES

133 Tsymbalista O.L., Vovk Z.V.  
**Iatrogenic lung disease (lecture)**

# 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-xxxxxxxx>.

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.

## К вопросу о рациональном применении антибиотиков в акушерстве и гинекологии

Все мы становимся свидетелями того, что развитие резистентности к антибиотикам влияет на ведение пациенток с гинекологической и акушерской патологией. За последнее время отмечается повышенная резистентность возбудителя гонореи (*N. gonorrhoea*) к пенициллинам и фторхинолонам, появление метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) и резистентность стрептококка группы В к эритромицину и клиндамицину, что является причиной изменения схем лечения антибиотиками.

Необходимо отметить, что, независимо от того, назначены ли антибиотики надлежащим или ненадлежащим образом, само их применение может привести к потере эффективности, позволяя микроорганизмам не только выживать, но и размножаться в процессе, подобном естественному отбору. Кроме того, организмы могут делиться генетической информацией через плазмиды, которые представляют собой небольшие сегменты ДНК, способные кодировать продукцию факторов устойчивости.

Одна из наиболее распространенных причин использования антибиотиков в акушерстве — инфекции мочевых путей, осложняющие от 3% до 10% беременностей. Клинически значимое заболевание может включать бактериурию, острый цистит, пиелонефрит. Во время беременности эти инфекции чаще всего вызываются группой *Enterobacteriaceae*, которая включает грамотрицательные палочки, *Escherichia coli* (82,5%), *Klebsiella pneumoniae* (7,6%), *Proteus mirabilis* (4,9%) и *Enterobacter* (5,7%), а также стрептококки, стафилококки, энтерококки, однако частота выявляемости отдельных организмов значительно варьируется.

Следует подчеркнуть, что одной из основных причин резистентности к антибиотикам у *Enterobacteriaceae* является производство ферментов, известных как бета-лактамазы, инактивирующие антибиотики класса пени-

циллинов и цефалоспоринов, которые имеют сходную структуру бета-лактамового кольца.

Совсем недавно в этом классе антибиотиков появились ферменты расширенного спектра бета-лактамазы (ESBL), которые являются еще более активными. Помимо резистентности к пенициллинам и цефалоспорином, ESBL организмы продуцируют и другие ферменты, что дает им дополнительную устойчивость к фторхинолонам, аминогликозидам и сульфаметоксазол-триметоприму. Их называют организмами, устойчивыми к множественным лекарственным формам (MDRO), а распространенность ESBL-продуцирующей *Escherichia coli* увеличилась в США с 7,8% до 18,9% в период 2010–2014 гг.

С учетом резистентности ESBL к большинству часто используемых антибиотиков, эти инфекции все труднее поддаются лечению. И это оставляет акушерам-гинекологам все меньший арсенал эффективных лекарств, из которых можно выбирать. Фактически, CDC позиционирует антибиотикорезистентность грамотрицательных организмов как одну из самых больших угроз для профилактики и лечения инфекций, опасных для репродуктивного и соматического здоровья женщин.

Бессимптомная бактериурия (ББ) сначала определялась как наличие 10<sup>5</sup> колониеобразующих единиц бактерий, последовательно выявленных в двух образцах. Не выявленная, неправильно или недостаточно пролеченная ББ может привести к пиелонефриту у 30–40% беременных, важно проводить скрининг на ББ при первом антенатальном визите. В настоящее время рекомендуется проводить лечение после получения одной положительной культуры. Большинство инфекций при ББ и остром цистите составляют грамотрицательные организмы семейства *Enterobacteriaceae*.

Типичные схемы антибиотиков для инфекций нижних отделов мочевыводящих



путей, таких как ББ и острый цистит, включают нитрофурантоин, пероральные цефалоспорины второго и третьего поколений, триметоприм-сульфаметоксазол.

Выбор антибиотика основывается на результатах локальной или индивидуальной чувствительности, а лечение продолжается в течение 4–7 дней. При пиелонефрите имеет место выраженная клиника: лихорадка, озноб, болезненность в области поясницы и/или тошнота в присутствии бактериурии. Пиелонефрит во время беременности может привести к сепсису, респираторному дистресс-синдрому женщины, шоку и материнской смертности. Лечение пиелонефрита требует более длительной терапии антибиотиками, по сравнению с ББ или циститом, необходима внутривенная терапия с последующим пероральным антибиотиком для завершения 10–14-дневного курса.

Пенициллин и цефалоспорины химически производятся из бета-лактамовой структуры. Механизм их действия направлен на нарушение биосинтеза бактериальной клеточной стенки путем связывания с пенициллинсвязывающими белками (PBPs), которые отвечают за их целостность. Общим механизмом устойчивости к антибиотикам является выработка ферментов, известных как бета-лактамазы, которые могут разрушить бета-лактамовое кольцо пенициллинов и сделать организмы устойчивыми к антибиотику. Современные технологии позволили создать новый класс антибиотиков (цефалоспорины, цефамицины, монобактам, карбапенемы), которые преодолели эту форму устойчивости к антибиотикам путем модификации бета-лактамовой кольцевой структуры. Вторым направлением преодоления было добавление боковых цепей к бета-лактамовому кольцу (пенициллины расширенного спектра или цефалоспорины нового поколения), чтобы сделать препарат менее уязвимым для бета-лактамаз микроорганизма. Альтернативно, пенициллин или цефалоспорин можно комбинировать с ингибитором бета-лактамазы, таким как сульбактам, клавулановая кислота или тазобактам. Эти ингибиторы бета-лактамазы инактивируют ферменты бета-лактамазы микроорганизма, так что партнер-антибиотик лекарственного средства может связы-

вать и ингибировать РВР, необходимые для формирования и целостности клеточной стенки. Примерами таких комбинаций являются ампициллин + сульбактам, амоксициллин + клавулановая кислота, пиперациллин-тазобактам и цефтолозан-тазобактам. Идентифицировано множество различных ферментов бета-лактамазы, каждый из которых обладает определенными характеристиками резистентности, хотя в отдельности они не формируют полной устойчивости к цефалоспориновому новому поколению, пенициллинам расширенного спектра или комбинированным препаратам, ингибирующим бета-лактамазу.

ESBL-продуцирующие организмы устойчивы к бета-лактамовым антибиотикам (пенициллинам, цефалоспориновым, монобактам) и многим комбинациям ингибиторов пенициллина-бета-лактамазы, несмотря на изменения, внесенные в их химические структуры. Генетическая информация этих ферментов часто переносится на плазмиды. Это позволяет легко распределять гены среди других организмов, что облегчает их распространение. Указанные микроорганизмы могут также переносить факторы устойчивости к нитрофурантоину, аминогликозидам, фторхинолонам и антибиотикам на основе сульфониламида. Высокоактивные бета-лактамазы ответственны за некоторое повышение микробиологической устойчивости.

Подобно росту внебольничной MRSA, за пределами стационаров значительно увеличивается частота инфекций *Escherichia coli*, продуцирующих ESBL.

Вполне вероятно, что в недалеком будущем акушеры-гинекологи столкнутся в стационарных и амбулаторных условиях с заболеваниями, вызванными MDRO, ранее наблюдавшимися только в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Необходимо обращать внимание на такие факторы риска развития резистентных организмов, как предыдущее воздействие антибиотиков, госпитализация в стационар и наличие постоянного катетера.

Поскольку уровень устойчивости к антибиотикам с каждым годом повышается, необходимо проверять чувствительность к антибиотикам и проводить консультации со специалистами по инфекционному заболе-

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ваниям в случаях выявления полирезистентных штаммов. Также важно при лечении инфекций мочевыводящих путей контролировать эрадикацию возбудителя через 10–14 дней после лечения. Карбапенемы, фосфомицин и новые цефалоспорины безопасны для использования во время беременности и обеспечивают активность против ESBL-продуцирующих *Enterobacteriaceae*, устойчивых к препаратам, ранее применяемым для терапии.

Необходимо помнить, что такие стратегии, как адекватная обработка рук, контактные меры предосторожности при работе с пациентами с резистентными организмами и рациональное применение антибиотиков (ограничение назначения неэффективных антибиотиков и антибиотиков широкого спектра действия, когда точно выявлен возбудитель, циклическое использование антибиотиков в учреждениях), будут способствовать успеху борьбы с инфекциями в акушерстве и гинекологии в будущем.

*Уважаемые коллеги!*

Приглашаю вас участвовать в телемостах «Рациональное использование антибиотиков в современных условиях», расписание которых представлено на нашем сайте. В программу телемостов включены актуальные лекции о профилактике и лечении перинатальных инфекций, эффективной тактике при экстрагенитальных воспалительных заболеваниях, диагностике и лечении сепсиса. Представленная в этих лекциях информация основана на данных рандомизированных клинических исследований, собственных данных авторов и учитывает рекомендации международных гайдлайнов.

Также в ноябре 2018 г. впервые в Украине будет проведен Международный конгресс «Антибиотикорезистентность Stop», в программу которого включены вопросы профилактики и преодоления осложнений при лечении инфекционных заболеваний и воспалительных осложнений в акушерстве, перинатологии и гинекологии.

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

## Підходи з обмеження втручання під час переймів та пологів\*

Американський коледж акушерів і гінекологів

**Висновок лікарів комітету охорони здоров'я жінки**

Номер 687 Лютий 2017

Комітет з акушерської практики

The American College of Obstetricians and Gynecologists

Цей документ схвалено Американським коледжем медсестер-акушерок та Асоціацією охорони здоров'я жінок, акушерок і медсестер із догляду за новонародженими.

Висновок розроблено робочою групою експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів з акушерської практики у співпраці з членом Американського коледжу медсестер-акушерок, магістром у сфері суспільної охорони здоров'я Текоа Л. Кінг (м. Карлсбад, шт. Нью-Мексико, США), та членами комітету коледжу — лікарем Кертом Р. Вартоном, лікарем Джефрі Л. Екером і лікарем Джозефом Р. Ваксом.

Документ відображає нові клінічні та наукові досягнення станом на дату випуску і може змінюватися. Наведену інформацію не слід вважати як винятковий курс лікування чи процедуру, що потребують суворого дотримання.

**Резюме.** Акушери-гінекологи у співпраці з акушерками, медичними сестрами, пацієнтками та особами, які надають підтримку під час пологів, можуть допомагати роділлям під час переймів і пологів, використовуючи підходи мінімального втручання з високими показниками задоволеності пацієнток. Багато загально-прийнятих акушерських методів мають обмежену або непевну ефективність для роділь із групи низького ризику під час самовільних пологів. Під час латентної фази пологів у позалікарняних умовах роділлі приймають рішення разом із лікарем. Госпіталізація під час латентної фази пологів є необхідною з різних причин. При передчасному розриві плодових оболонок (ПРПО, або дородовий розрив плодових оболонок) стан роділлі оцінюють, і вона разом з акушером-гінекологом або акушеркою складають план очікувального ведення чи госпіталізації та індукції пологів. За науковими даними, роділлям із нормальним прогресуванням пологів та відсутністю симптомів порушення з боку плода не проводять рутинну амніотомію. Широке використання безперервного електронного фетального моніторингу серцевого ритму плода не поліпшує результатів у роділь із групи низького ризику. У жінок застосовують декілька немедикаментозних і медикаментозних методів для полегшення потуг. Роділлям під час нормального прогресування пологів не проводять планової тривалої внутрішньовенної інфузійної терапії. Для більшості жінок жодне положення під час пологів не є обов'язковим або забороненим. Роділлям, які вперше народжують із застосуванням епідуральної анестезії, за відсутності показань до негайного розродження, надають відпочинок упродовж 1–2 год. до настання потужної фази. Акушери-гінекологи та акушерки повинні добре володіти методами мінімаль-

ного втручання під час самовільних пологів у роділь із групи низького ризику.

### Рекомендації та висновки

Експерти Американського коледжу акушерів і гінекологів (далі — Коледж) дійшли певних висновків та надають такі рекомендації:

- Індивідуальний підхід до ведення строкових самовільних пологів при потиличному передлежанні плода (залежно від стану матері та плода та ризиків) із використанням таких методів, як періодична аускультация та немедикаментозні методи знеболення.
- Відстрочення госпіталізації у зв'язку з переймами та пологами роділь у латентній фазі пологів при задовільному стані матері та плода. Роділлям забезпечують часті контакти з медперсоналом і підтримку, а також немедикаментозні заходи контролю болю.
- У роділь, яких спостерігають або госпіталізують у зв'язку з болем або втомою під час латентної фази пологів, варто застосовувати такі методики, як навчання та психологічна підтримка, пероральна гідратація, положення комфорту та немедикаментозні методи контролю болю, зокрема, масаж або занурення у воду.
- Акушери-гінекологи та акушерки повинні постійно інформувати роділь, яким показане очікувальне ведення, щодо термінового ПРПО (дородового розриву плодових оболонок) як потенційного ризику, пов'язаного з очікувальним веденням та обмеженням доступних об'єктивних даних. Поінформованим роділлям, у разі їх бажання та за відсутності інших причин з боку матері та плода для негайного розродження, потрібно запропонувати очікувальну тактику та підтримку протягом певного періоду.

\*Повний текст англійською мовою читайте: Obstet Gynecol 2017; 129: e20-8; <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co687.pdf>



Жінкам із позитивними результатами обстеження на стрептококи групи В (СГВ) слід призначати антибіотики для профілактики розвитку інфекцій, спричинених СГВ, протягом очікувального ведення. У таких випадках багато пацієнток та акушерів-гінекологів надають перевагу негайній індукції пологів.

- Практика свідчить, що, крім регулярної медичної допомоги, постійна персональна емоційна підтримка поліпшує результати пологів у жінок.
- У жінок із нормальним прогресуванням пологів та відсутністю загрози з боку плода не варто проводити планову амніотомію, за винятком випадків, якщо вона потрібна для полегшення моніторингу.
- З метою забезпечення періодичної аускультативної акушери-гінекологи та інший медичний персонал, який надає допомогу в пологах, а також медичні заклади мають впроваджувати протоколи і проводити підготовку персоналу для використання ручного доплерівського аналізатора серцевої діяльності плода в роділь із групи низького ризику (за бажанням роділь проводити такий контроль під час пологів).
- Використання шкали керування в поєднанні з різними немедикаментозними та медикаментозними методами лікування болю може допомогти акушерам-гінекологам та акушерським службам розробити втручання, які б максимально відповідали потребам кожної жінки.
- Часті зміни положення під час пологів для відчуття комфорту в матері та сприяння оптимальному положенню плода є можливими доти, доки це дає змогу проводити належний моніторинг, лікування матері та плода, а також не має медичних або акушерських протипоказань із боку матері.
- Якщо роділья не навчена спеціальній техніці дихання під час пологів, вона повинна тужитися з відкритим ротом. З огляду на недостатні дані щодо наслідків самовільних потуг, порівняно з потугами із застосуванням проби Вальсальви, кожна жінка може використовувати ту методику, якій надає перевагу і яка для неї найбільш ефективна.
- За відсутності показань до негайного розродження, родільям (особливо тим, хто народжує вперше із застосуванням епідуральної аналгезії) слід надати відпочинок упродовж 1–2 год. (за винятком випадків, коли жінка має бажання народити раніше) на початку другого періоду пологів.

## Вступ

У цьому висновку Комітету наведено дані щодо практики ведення пологів, яка полегшує фізіологічний процес пологів при мінімальному втручанні в роділь зі строковими нормальними пологами. Прагнення уникнути непотрібних втручань під час переймів і пологів поділяють як медичні працівники, так і роділлі. Акушери-гінекологи у співпраці з акушерками, медичними сестрами, пацієнтками та особами, які надають підтримку під час пологів, можуть допомагати родільям під час переймів і пологів, використовуючи підходи мінімального втручання з високими показниками задоволеності пацієнток [1].

У цьому документі термін «низький ризик» вказує на клінічний сценарій, за якого ефективність від застосування медичного втручання не доведена. Клінічний сценарій, що відноситься до низького ризику, може змінюватися залежно від конкретних обставин та запропонованого втручання. Наприклад, жінка, якій проводять стимуляцію окситоцином, потребує постійного електронного контролю частоти серцевих скорочень плода. Отже, вона не входить до категорії низького ризику з огляду на необхідність проведення періодичної аускультативної. Мета цього документа полягає не у визначенні, до якої групи ризику відноситься роділья (низького чи високого), а в тому, щоб акушер-гінеколог або інший спеціаліст, який надає допомогу під час пологів, правильно обрав і ретельно розробив індивідуальний підхід щодо втручання під час пологів відповідно до показань та з урахуванням побажань жінки.

## Латентна фаза пологів: Ведення пологів та вибір часу госпіталізації

Під час обсерваційних досліджень встановлено, що госпіталізація в латентній фазі пологів пов'язана з вищою частотою пригнічення/зупинки переймів і пологів шляхом кесаревого розтину в активній фазі, а також із більшою частотою застосування окситоцину, катетерів для контролю внутрішньоматкового тиску й антибіотиків при лихоманці під час пологів [2–4]. Однак у цих дослідженнях не показано, чи ці наслідки відображають втручання, пов'язані з більш раннім і тривалим перебуванням в умовах лікарні або схильністю до функціональних порушень під час пологів серед роділь, які потребують догляду під час латентної фази. Під час рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), в якому порівнювали госпіталізацію до пологового відділення при первинному огляді (невідкладна госпіталізація) та госпіталізацію в період активної фази (відстрочена госпіталіза-

ція), встановлено, що роділлі з групи відстроченої госпіталізації мають нижчу частоту застосування епідуральної аналгезії та стимуляції пологів, більш задоволені і менше часу перебувають у пологовому відділенні. Хоча суттєвих відмінностей між групами порівняння щодо оперативних вагінальних пологів та пологів шляхом кесаревого розтину або наслідків з боку новонародженого не виявлено, оцінити ці результати не було можливості через малу потужність дослідження [5]. Слід зазначити, що останні дані Консорціуму з питань безпечних пологів підтверджують нові визначення латентної та активної фаз пологів. На відміну від попереднього запропонованого граничного показника 4 см, активна фаза пологів для багатьох роділь може не розпочатися при розкритті шийки матки до 5–6 см [6–8]. Ці дані вказують на те, що очікувальне ведення є доцільним у жінок із розкриттям шийки 4–6 см, які знаходяться в латентній фазі, за умови задовільного стану матері та плода. Роділлі під час латентної фази пологів у позалікарняних умовах повинні разом із лікарем розробити план надання самостійних дій та використання методу керування. Під час кожного контакту слід узгоджувати час для повторної оцінки стану роділлі. Догляд за роділлями під час латентної фази можна полегшити за наявності альтернативного відділення, де їм забезпечують відпочинок і підтримку перед госпіталізацією до пологового відділення.

Госпіталізація під час латентної фази пологів є необхідною з ряду причин, зокрема, для контролю болю або втоми в матері [9,10]. Якщо жінок спостерігають або госпіталізують через біль або втому в латентній фазі пологів, доцільними є такі методики, як навчання та підтримка, пероральна гідратація, положення комфорту та немедикаментозні методи контролю болю, зокрема, масаж або занурення у воду [11,12].

### **Терміновий передчасний розрив плодових оболонок**

За умови термінового ПРПО до початку пологів, приблизно у 77–79% жінок протягом 12 годин, а у 95% випадків протягом 24–28 годин спонтанно розпочинаються пологи [13,14]. У такому разі оцінюють стан роділлі з ПРПО, і жінка разом з акушером-гінекологом або акушеркою складають план очікувальної тактики, на противагу госпіталізації та стимуляції пологів. У Кокранівському огляді, в якому порівнювали негайну індукцію пологів з очікувальною тактикою ведення, не виявлено різниці щодо пологів шляхом кесаревого розтину або неонатальної

інфекції, але встановлено менший ризик розвитку хоріоамніоніту (відношення ризиків [ВР] 0,74; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,56–0,97), ендометриту (ВР 0,30; 95% ДІ 0,12–0,74) та госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) (ВР 0,72; 95% ДІ 0,57–0,92) в групі з індукцією пологів [15]. На думку авторів Кокранівської групи, через відсутність відмінностей щодо неонатальних інфекцій, вища частота випадків госпіталізації до відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) у групі з очікувальною тактикою ведення «може стосуватися політики лікарень, але може [також] відображати меншу кількість хвороб у дітей із плановим [негайна індукція] введенням». За результатами Кокранівського огляду зроблено висновок: «Оскільки планове [негайна індукція] та очікувальне ведення не дуже різняться, роділь потрібно відповідним чином інформувати, щоб зробити обґрунтований вибір». В іншому найбільшому РКД щодо термінового ПРПО виявлено, що «індукція пологів ... і очікувальне ведення є доцільними варіантами для роділь та їхніх дітей, якщо плодові оболонки розриваються перед початком строкових пологів, оскільки вони мають аналогічні показники неонатальної інфекції та кесаревого розтину» [16].

У РКД вагітностей із терміновим ПРПО вивчено інтервали очікувального ведення від 10 годин до 4 днів. Ризик інфікування зростає при тривалішому часовому інтервалі ПРПО. Проте оптимальна тривалість очікувального ведення, яка максимально підвищує ймовірність самовільних пологів при мінімізації ризику інфікування, не встановлена. За науковими даними, у значної частки роділь самовільні пологи розпочинаються через декілька годин після термінового ПРПО, і, усвідомлюючи наявність питань без відповідей, акушери-гінекологи та акушерки повинні інформувати роділь із терміновим ПРПО, які знаходяться під спостереженням протягом періоду очікувального ведення, щодо потенційного ризику, пов'язаного з очікувальним веденням та обмеженням доступних об'єктивних даних. Поінформованим роділлям, якщо це співпадає з їхніми індивідуальними уподобаннями і в разі відсутності інших причин з боку матері та дитини для індукції пологів, слід запропонувати очікувальну тактику та підтримку протягом певного періоду [15,16]. Роділлям, які мають позитивні результати обстеження на СГВ, необхідно призначити антибіотики з метою профілактики розвитку інфекцій, спричинених СГВ, протягом очікувального ведення

пологів. У таких випадках багато жінок і акушерів-гінекологів надають перевагу негайній індукції пологів.

#### **Постійна підтримка під час пологів**

Практика показує, що, крім регулярної медичної допомоги, постійна індивідуальна емоційна підтримка з боку медичних працівників поліпшує результати пологів у жінок. Серед позитивних впливів, виявлених під час РКД, — скорочення тривалості пологів, менша потреба у знеболенні, менша кількість оперативного розродження та повідомлень роділь щодо негативного досвіду пологів [1,17]. Кокранівський огляд доказів підсумовує, що в роділь, які забезпечені постійною підтримкою, імовірність кесаревого розтину менша (ВР 0,78; 95% ДІ 0,67–0,91), як і ймовірність низького балу в новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хвилині (модель із фіксованим ефектом, ВР 0,69; 95% ДІ, 0,50–0,95) [1]. Постійна підтримка роділлі не медичним працівником під час пологів також помірно позитивно впливає на скорочення тривалості пологів (різниця середніх значень -0,58 год., 95% ДІ від -0,85 до -0,31) та підвищує частоту нормальних пологів (ВР 1,08; 95% ДІ 1,04–1,12) [1].

Також може бути ефективним навчання друзів або членів сім'ї методам підтримки пологів. Цей підхід протестований у РКД за участю 600 роділь, які народжували вперше, із малозабезпечених сімей та групи низького ризику. Встановлено, що такий підхід значно скорочує тривалість пологів, забезпечує краще розширення шийки матки на момент епідуральної анестезії та високі бали за шкалою Апгар на 1 та 5-й хвилині [18]. Постійна підтримка в пологах також економічно ефективна, враховуючи нижчу частоту проведення кесаревого розтину. В одному аналізі показано, що оплата такого персоналу може сприяти суттєвій щорічній економії. [19]. З огляду на ці переваги та відсутність очевидного ризику, роділлям, акушерам-гінекологам та іншим медичним працівникам, які надають допомогу під час пологів, а також закладам охорони здоров'я слід розробити програми та стратегії, спрямовані на залучення навченого допоміжного персоналу під час пологів із метою забезпечення постійної індивідуальної емоційної підтримки роділь під час пологів.

#### **Планова амніотомія**

Амніотомія — часте втручання під час пологів, яке використовують для полегшення контролю за плодом або внутрішньоматковим тиском. Її проводять окремо або в комбінації з окситоцином для лікування затримки прогресування пологової діяльності. Проте ефектив-

ність планової амніотомії без суворих показань є сумнівною. У Кокранівському огляді 15 РКД показано, що застосування лише амніотомії під час нормальних пологів не скорочує їх тривалості (різниця середніх показників -20,43 хв., 95% ДІ від -95,93 до 55,06) та не знижує частоту кесаревого розтину. Аналогічно, під час порівняння роділь, яким не проводили і яким проводили амніотомію, виявлено подібні показники задоволеності пацієнток, частоти балів менше 7 за шкалою Апгар на 5-й хвилині, випадіння петель пуповини та порушення частоти серцевих скорочень плода [20]. В іншому дослідженні проведено оцінку застосування ранньої амніотомії зі стимуляцією окситоцином як поєданого втручання під час нормальних пологів і з незначною затримкою прогресування пологової діяльності [21]. У мета-аналізі 14 РКД показано, що амніотомія зі стимуляцією окситоцином обумовлює помірне зменшення тривалості першого періоду пологів (різниця середніх показників — 1,11 год., 95% ДІ від -1,82 до -0,41) та помірне скорочення розродження шляхом кесаревого розтину порівняно з групою очікувального ведення (ВР 0,87; 95% ДІ 0,77–0,99). Ці дані підтверджують, що в роділь із нормальним прогресуванням пологів і відсутністю загрози з боку плода не слід проводити планову амніотомію, за винятком випадків, якщо вона потрібна для полегшення моніторингу.

#### **Періодична аускультация**

Постійний електронний моніторинг частоти серцевих скорочень плода (ЕФМ) проводиться для зменшення частоти перинатальної смертності та церебрального паралічу та як альтернатива періодичної аускультация. Проте широке використання ЕФМ не поліпшує результатів у роділь із групи низького ризику. Це обумовлено різними підходами до визначення вагітних із низької групи ризику, але загалом до цієї групи входять жінки за відсутності меконіального забарвлення навколоплідних вод, кровотечі під час пологів, патологічних або невизначених результатів досліджень плода в допологовому періоді або при першому зверненні до лікаря; без підвищеного ризику розвитку ацидемії в плода під час пологів (наприклад, вроджених аномалій, затримки внутрішньоутробного розвитку); без наявних захворювань матері, які можуть вплинути на стан плода (наприклад, рубець після кесаревого розтину в анамнезі, діабет, гіпертонічна хвороба); і за відсутності необхідності стимуляції пологів окситоцином. У Кокранівський огляд 13 РКД включено жінок із різним ступенем апріорного



ризиком ацидемії в плоді на момент початку пологів [22]. У цьому мета-аналізі показано, що постійне ЕФМ пов'язане зі збільшенням випадків розродження шляхом кесаревого розтину (ВР 1,63; 95% ДІ 1,29–2,07; n=18,861; 11 РКД) і збільшенням частоти інструментальних вагінальних пологів (ВР 1,15; 95% ДІ 1,01–1,33; n=18,615, 10 РКД) порівняно з періодичною аускультатією. Проте постійне ЕФМ пов'язане зі зменшенням удвічі частоти ранніх неонатальних судом (ВР 0,50, 95% ДІ 0,31–0,80, n=32386, 9 РКД, 0,15% у групі ЕФМ проти 0,29% у групі періодичної аускультатії), однак не виявлено істотної різниці показників перинатальної смертності або церебрального паралічу порівняно з періодичною аускультатією [22]. У найбільшому РКД встановлено, що в групі пацієнтів із ранніми судомами частота неонатальної смертності аналогічна такій у групі пацієнтів, яким проводили ЕФМ, порівняно з пацієнтами, в яких застосовували періодичну аускультатію; крім того, у віці 4 років не виявлено різниці щодо частоти церебрального паралічу (1,8 на 1000 пацієнтів у групі ЕФМ порівняно з 1,5 на 1000 хворих у групі періодичної аускультатії) [23].

З метою проведення періодичної аускультатії акушери-гінекологи та інший медичний персонал, який надає допомогу в пологах, а також медичні заклади повинні впровадити протоколи та проводити підготовку персоналу для використання переносного доплерівського апарату в роділь із групи низького ризику (за бажанням жінок проводити такий контроль під час пологів) [24–30]. З огляду на порівняльну ефективність періодичної аускультатії та постійного ЕФМ, пацієнтки, акушери-гінекологи та медичні спеціалісти, які надають допомогу під час пологів, повинні оцінити, як технічні вимоги кожного методу впливають на досвід жінки щодо пологів; періодична аускультатія може полегшити свободу пересування, завдяки чому деякі роділлі почувуються більш комфортно. Вплив на кадрове забезпечення є додатковим важливим аспектом. Клінічні настанови, показання та клінічні протоколи для періодичної аускультатії можна отримати в Американському коледжі медсестер-акушерок [30], Національному інституті підвищення якості охорони здоров'я [31] та Асоціації охорони здоров'я жінок, акушерок і медсестер по догляду за новонародженими [29].

### **Методи контролю болю у жінок під час пологів**

З метою контролю болю під час пологів застосовують декілька немедикаментозних і медика-

ментозних методів знеболення. Ці методи можна використовувати послідовно або в комбінації. Деякі немедикаментозні методи допомагають жінкам контролювати перейми, а не безпосередньо полегшують біль. І навпаки, медикаментозні методи полегшують біль, але не знімають тривоги. На сьогодні недостатньо даних щодо відносної ефективності немедикаментозних методів, оскільки до останнього часу біль під час переймів оцінювали за чисельною шкалою болю від 1 до 10, яка, на думку деяких експертів, недостатньо ефективна для оцінки такого складного та багатофакторного випадку, як пологи [32]. Як альтернативу Спільна комісія розробила і затвердила шкалу керування. За даною шкалою ставиться запитання: «За оцінкою від 1 до 10, наскільки добре ви справляєтеся з пологами в даний момент» [33]? Така шкала керування в поєднанні з різними немедикаментозними та медикаментозними методами лікування болю дає змогу акушерам-гінекологам і акушерським службам розробити індивідуальні втручання, які б максимально відповідали потребам кожної жінки.

Багато роділь потребують застосування різноманітних немедикаментозних методів. Доведено, що жоден немедикаментозний метод не чинить негативного впливу на роділь, плід чи перебіг пологів. Однак великі дослідження для встановлення їх явної або відносної ефективності ще не проведені. Встановлено, що протягом першого періоду пологів занурення у воду стабільно знижує бальну оцінку виразності болю [8,34]. Внутрішньошкірне введення стерильної води для ін'єкцій, релаксаційні методики, голкорексфлексотерапія та масаж статистично значуще зменшують біль, але методології оцінки болю та застосування цих методів різні. Отже, найбільш ефективні методи ще не визначені [35,36]. Інші методи, такі як навчання пологам, черезшкірна електростимуляція нервів, аромотерапія або аудіоаналгезія, допомагають жінкам краще керувати пологами, однак не впливають безпосередньо на бальну оцінку болю [11,36]. Важливість уникати медикаментозної аналгезії або епідуральної анестезії варіює залежно від індивідуальних показників пацієнтки і медичних обставин. У лікарні медикаментозна аналгезія має бути доступною для всіх роділь під час пологів за їх бажанням [37].

### **Гідратація та пероральне вживання рідини під час пологів**

Під час нормальних пологів не рекомендують проводити планову постійну внутрішньовенну інфузійну терапію. Незважаючи на безпечність, така терапія обмежує свободу пересування.

За необхідності регулювання водного балансу та калорійності рекомендують пероральний прийом рідини. Аргументи щодо обмеження перорального прийому рідини під час пологів ґрунтуються на побоюваннях щодо аспірації та її наслідків. Поточні рекомендації підтримують пероральний прийом прозорої рідини в помірній кількості роділлями за відсутності ускладнень. Проте слід уникати рідини з твердими частками і твердої їжі [38,39]. Ці обмеження нещодавно поставлені під сумнів, з огляду на низький рівень аспірації за використання сучасних акушерських методів анестезії [40]. Ця інформація стосується існуючих на даний момент оглядів настанов щодо перорального прийому рідини під час пологів. Моніторинг водного балансу проводять шляхом оцінки діурезу та наявності або відсутності кетозу. За наявності виявлених під час моніторингу порушень застосовують внутрішньовенне введення рідини. Якщо показана внутрішньовенна інфузійна терапія, то необхідні розчини і швидкість інфузії визначають за індивідуальною клінічною ситуацією та очікуваною тривалістю пологів. Незважаючи на негативний досвід, обумовлений використанням розчинів, які містять декстрозу, і можливий розвиток гіпоглікемії новонароджених, в останніх дослідженнях не встановлено зниження значень рН у крові пуповини або підвищення показників неонатальної гіпоглікемії після тривалого введення 5% декстрози, розведеної в 0,9% розчині натрію хлориду [41,42].

#### **Положення матері під час пологів**

Обсерваційні дослідження положення матері під час пологів свідчать, що у процесі пологів жінки спонтанно приймають багато різних положень [43]. Не встановлено, яке положення найкраще. Більше того, положення лежачи на спині під час пологів, яке багато хто вважає оптимальним, відоме побічними ефектами, у тому числі артеріальною гіпотензією унаслідок положення на спині та збільшення випадків уповільнення частоти серцевих скорочень плода [44,45]. Тому для більшості жінок жодне положення не має бути обов'язковим або забороненим.

У наукових дослідженнях складно виокремити незалежний вплив положення жінки на пологи. Роділлі навряд чи залишаться в одному положенні під час дослідження. Незважаючи на це, у мета-аналізі, в якому порівнювали вертикальне положення, вільне пересування або обидва варіанти з лежачим положенням із відхиленням назад, на боку або спині протягом першого періоду пологів, показано, що

вертикальні положення скорочують тривалість першого періоду пологів приблизно на 1 год. 22 хв. (різниця середніх показників – 1,36; 95% ДІ від -2,22 до -0,51), різниця середніх показників, яка перевищувала вплив амніотомії з окситоцином (різниця середніх показників – 1,11 год.). Жінки у вертикальному положенні також менше потребують проведення кесаревого розтину (ВР 0,71; 95% ДІ 0,54–0,94) [43]. В іншому Кокранівському мета-аналізі, в якому вивчали вплив положення жінки протягом другого періоду пологів, показано, що вертикальні або положення на боку порівняно з положенням на спині пов'язані з меншою кількістю «ненормальної» частоти серцевих скорочень плода (ВР 0,46; 95% ДІ 0,22–0,93), зменшенням числа епізіотомій (ВР 0,79; 95% ДІ 0,70–0,90) та скороченням частоти оперативних вагінальних пологів (ВР 0,78; 95% ДІ 0,68–0,90) [46]. Проте в цьому аналізі у роділь, які приймали вертикальне положення, встановлено статистично значуще збільшення розривів промежини другого ступеня (ВР 1,35; 95% ДІ 1,20–1,51), а розрахункова крововтрата перевищує 500 мл (ВР 1,65; 95% ДІ 1,32–2,60) [46]. Часті зміни положення під час пологів для поліпшення відчуття комфорту в матері та сприяння оптимальному положенню плода можливі доти, доки вони дають змогу проводити належний моніторинг і лікування матері та плода, а також не мають медичних або акушерських протипоказань із боку матері.

#### **Другий період пологів: Техніка потуг**

Акушер-гінеколог та медичні працівники, які допомагають під час пологів, у США часто заохочують жінок під час пологів тужитися тривало із закритим ротом (тобто за методом Вальсальви) під час кожного скорочення. Проте якщо жінка не навчена спеціальному диханню під час пологів, вона тужиться з відкритим ротом. У Кокранівському огляді 7 РКД, в яких порівнювали спонтанні потуги з потугами за методом Вальсальви під час другого періоду пологів, не виявлено різниці в тривалості другого періоду, частоті оперативних вагінальних пологів, кесаревого розтину, епізіотомії, розривів промежини, менше ніж 7-бальної оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині або госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених. Метод Вальсальви обумовлює незначне скорочення потужної фази (різниця середніх показників – 5,2 хв., 95% ДІ від -7,78 до -2,62) [48].

У мета-аналізі 3 РКД, в якому обстежували жінок із групи низького ризику, що вперше народжували на 36-му тижні вагітності

або більше без епідуральної аналгезії, не виявлено різниці щодо частоти оперативного вагінального розродження, пологів шляхом кесаревого розтину, епізіотомії або розривів промежини. Проте встановлено деяке скорочення другого періоду пологів при застосуванні проби Вальсальви, хоча довірчі інтервали були широкими (різниця середніх показників – 18,59 хв., 95% ДІ від -46 до -36,75) [49]. В одному з цих досліджень виявлено збільшення частоти порушення уродинаміки через 3 місяці після пологів у зв'язку з потугами за методом Вальсальви [50]. Відстрочена клінічна значущість результатів не досліджена. З огляду на недостатні дані щодо наслідків самовільних потуг порівняно з потугами за методом Вальсальви, кожна жінка може використовувати ту методику, якій надає перевагу і яка для неї найбільш ефективна [48,49].

#### **Негайні та відстрочені потуги жінок, які народжують вперше із застосуванням епідуральної аналгезії**

Роділлям, які народжують уперше із застосуванням епідуральної аналгезії, надають відпочинок при розкритті шийки матки до 10 см перед потужною фазою за теорією, що період відпочинку дає змогу плоду пасивно обертатися і спускатися, зберігаючи сили жінки для потуг [51]. Ця практика називається «відстрочені потуги», «фаза уповільнення пологів» або «пасивне опущення».

Другий період пологів має дві фази: 1) пасивне опущення плода через материнський таз і 2) активну фазу потуг у матері. У дослідженнях, в яких вивчали підвищення ризику несприятливих побічних реакцій з боку матері та новонародженого зі збільшенням тривалості другого періоду пологів, зазвичай не враховано тривалість цих пасивних та активних фаз [52,53].

У 2 останніх мета-аналізах РКД, в яких порівнювали наслідки з боку матері та новонародженого в жінок із негайними потугами порівняно з відстроченими, виявлено, що відстрочення потуг на 1–2 год. подовжує тривалість другого періоду в середньому приблизно на 1 год., незважаючи на те, що тривалість активних потуг матері в середньому зменшується приблизно на 20 хв. [48,54]. Незважаючи на те, що в обох звітах йдеться про значне збільшення частоти самовільних вагінальних пологів із відстроченими потугами, ця різниця незначна при аналізі лише високоякісних РКД (ВР 1,07; 95% ДІ 0,98–1,16) [54]. Під час Кокранівського огляду 13 РКД не встановлено різниці щодо епізіотомії, розривів промежини, оцінки менше

7 балів за шкалою Апгар або госпіталізації до ВІТН [48]. Проте в 1 РКД, в якому використовувався як граничний показник низького значення рН умбілікальної артерії 7,10, спостерігалися частіші випадки низького рН умбілікальної артерії при відстроченні потуг [55]. Клінічне значення біохімічного дослідження не встановлено. З урахуванням неоднорідності граничних значень рН у дослідженнях та відсутності інших суттєвих відмінностей щодо несприятливих наслідків новонароджених, у недавньому великому ретроспективному аналізі показано, що відстрочені потуги на 60 і більше хвилин пов'язані з помірним збільшенням частоти пологів шляхом кесаревого розтину (кореговане відношення шансів (КВШ) 1,86; 95% ДІ 1,63–2,12) та оперативних вагінальних пологів (КВШ 1,26; 95% ДІ 1,14–1,40), післяпологової кровотечі (КВШ 1,43; 95% ДІ 1,05–1,95) і трансфузії (КВШ 1,51; 95% ДІ 1,04–2,17), але без збільшення негативних наслідків із боку новонародженого. Дизайн дослідження не мав на меті встановити причинно-наслідкові зв'язки і не враховував важливості можливих факторів, що спотворюють, зокрема, показання до відстрочених потуг або положення плода при настанні другого періоду пологів [56]. Ці дані вказують, що роділлям (особливо тим, хто народжує вперше із застосуванням епідуральної аналгезії), за відсутності показань до негайного розродження, надають відпочинок упродовж 1–2 год. (за винятком випадків, коли жінка має бажання народити раніше) на початку другого періоду пологів.

#### **Висновок**

Багато загальноприйнятих акушерських методів мають обмежену або непевну ефективність для роділь із групи низького ризику під час самовільних пологів. Крім того, деякі жінки прагнуть скоротити медичні втручання під час пологів і переймів. Задоволення досвідом народження також пов'язане з очікуваннями роділі, підтримкою з боку середніх медичних працівників, якістю відносин пацієнтки та персоналу, який забезпечує догляд, і залучення жінки до прийняття рішень [57]. Акушери-гінекологи та акушерки повинні добре володіти методами невтручання під час інтранатального ведення жінок із групи низького ризику при самовільних пологах.

**Література:** <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co687.pdf>



## Клінічні настанови лікування артеріальної гіпертензії в дорослих\*

13 листопада 2017 р.

Authors: Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Citation: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017; Nov 13; [Epub ahead of print].

The following are key points to remember from the 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

Цей документ схвалено Американським коледжем медсестер-акушерок та Асоціацією охорони здоров'я жінок, акушерок і медсестер із догляду за новонародженими. Висновок розроблено робочою групою експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів з акушерської практики у співпраці з членом Американського коледжу медсестер-акушерок, магістром у сфері суспільної охорони здоров'я Текоа Л. Кінг (м. Карлсбад, шт. Нью-Мексико, США), та членами комітету коледжу — лікарем Кертом Р. Вартоном, лікарем Джефрі Л. Екером і лікарем Джозефом Р. Ваксом. Документ відображає нові клінічні та наукові досягнення станом на дату випуску і може змінюватися. Наведену інформацію не слід вважати як винятковий курс лікування чи процедуру, що потребують суворого дотримання.

### Частина 1: Загальний підхід, скринінг та диспансерне спостереження

Клінічні настанови 2017 року — це оновлена Сьома доповідь Об'єднаного національного комітету з попередження, виявлення, оцінки та лікування артеріальної гіпертензії (JNC 7), опублікована у 2003 р. Клінічні настанови 2017 р. носять комплексний характер. Вони містять нові дані досліджень щодо: серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних із ризиком високого артеріального тиску (АТ); амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ); домашнього моніторингу АТ (ДМАТ); граничних показників АТ, за яких призначають антигіпертензивні препарати; лікування, спрямованого на досягнення цільового рівня АТ; стратегій поліпшення лікування й контролю артеріальної гіпертензії (АГ) та інших важливих проблем.

Слід наголосити, що медичні працівники повинні дотримувалися стандартів точного вимірювання АТ. Розрізняють нормальний, підвищений рівень АТ, гіпертензія I та II стадії, які потребують профілактики і лікування. Нормальний рівень АТ становить <120/<80 мм рт. ст.; підвищений — 120–129/<80 мм рт. ст.; АГ I стадії — 130–139/80–89 мм рт. ст., АГ II стадії —  $\geq 140/\geq 90$  мм рт. ст. Діагноз АГ встановлюють на основі середнього значення  $\geq 2$  вимірювань, проведених  $\geq 2$  разів під час оцінки рівня АТ у пацієнта. Амбулаторний та самоконтроль АТ проводять для підтвердження діагнозу АГ і підбирання дози антигіпертензивних препаратів у комплексі з клінічними дослідженнями та дистанційною телемедичною консультацією. Межі АТ, залежно від місця вимірювання/методу, такі: кабінет лікаря / стаціонар — 140/90, ДМАТ — 135/85, АМАТ удень — 135/85, АМАТ уночі — 120/70 та АМАТ цілодобовий — 130/80 мм рт. ст. У нелікованих дорослих пацієнтів при рівні систолічного АТ (САТ) від >130 до <160 мм рт. ст., а діастолічного АТ (ДАТ) від >80 до <100 мм рт. ст. слід виключити АГ «білого халата» шляхом АМАТ або ДМАТ удень до

встановлення діагнозу АГ. Дорослі з підвищеним АТ при вимірюванні в кабінеті лікаря (120–129/<80), але які не відповідають критеріям АГ, мають бути обстежені шляхом АМАТ та ДМАТ для виключення прихованої АГ.

Ризик розвитку АГ для дорослої відносно здорової 45-річної людини протягом наступних 40 років становить 93% для афроамериканців, 92% для латиноамериканців, 86% для осіб європеїдної етнічної групи та 84% для китайської групи. У 2010 р. АГ була провідною причиною смертності та показника кількості втрачених років життя з поправкою на тривалість інвалідності в усьому світі, а також частіше спостерігалася серед жінок та осіб афроамериканської етнічної групи порівняно з європеїдною. Часто залишається поза увагою факт, що ризик розвитку ССЗ прямо пропорційно зростає при рівні САТ від <115 мм рт. ст. до >180 мм рт. ст. та рівні ДАТ від <75 мм рт. ст. до >105 мм рт. ст. Збільшення САТ на 20 мм рт. ст. та ДАТ на 10 мм рт. ст. призводить до подвоєння ризику смерті від інсульту, серцевих хвороб або інших судинних захворювань. В осіб віком від 30 років високий рівень САТ та ДАТ пов'язаний з підвищеним ризиком ССЗ, стенокардії, інфаркту міокарда (ІМ), серцевої недостатності (СН), інсульту, захворювань периферичних артерій та аневризми черевної аорти. САТ постійно асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ (після або під час корегування), чого не можна сказати про ДАТ.

У дорослих з АГ необхідно проводити моніторинг та лікування інших факторів ризику ССЗ: куріння, діабету, дисліпидемії, надмірної ваги, малорухомого способу життя, нездорової дієти, психосоціальних стресів та апное уві сні. До базових обстежень при виявленні первинної гіпертензії належать тест на визначення глюкози в крові натщесерце, загальний аналіз крові, визначення показників ліпідного обміну, біохімічний аналіз крові, визначення концентрації тиреотропіну, аналіз сечі, електрокардіограма, за вибором — ехокардіограма, визначення концен-

\*Повний текст англійською мовою читайте: J Am Coll Cardiol 2017; Nov 13.

трації сечової кислоти в сечі, співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі.

Скринінг вторинних причин АГ слід проводити в разі вперше виявленої або неконтрольованої гіпертензії в дорослих, зокрема, медикаментозно стійкої ( $\geq 3$  препаратів), у разі гострого початку, у хворих віком до 30 років, за надмірного ураження органів-мішеней (цереброваскулярні хвороби, ретинопатія, гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) і серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ), ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна ниркова недостатність (ХНН), захворювання периферичних артерій, альбумінурія), початку діастолічної АГ у людей літнього віку, а також за безпричинної чи надмірної гіпокаліємії. Скринінг має на меті виключити ХНН, реноваскулярні захворювання, первинний гіперальдостеронізм, синдром обструктивного апное уві сні, медикаментозно обумовлену гіпертензію (нестероїдними протизапальними препаратами, стероїдами / андрогенами, протизапальними засобами, кофеїном, інгібіторами моноаміноксидази) та алкогользалежну гіпертензію. За наявності більш специфічних клінічних ознак рекомендують скринінг на рідкісні причини вторинної АГ (феохромоцитома, синдром Кушинга, вроджена гіперплазія наднирників, гіпотиреоз, гіпертиреоз та аортальна коарктація). Лікарі мають направляти пацієнтів із позитивними результатами скринінгу на вищезазначені стани до вузького клініциста з досвідом лікування цих станів.

До немедикаментозних заходів зниження АТ належить коригування ваги пацієнтів, які мають надмірну масу тіла або страждають на ожиріння, шляхом раціонального режиму харчування, обмеження натрію та додавання калію в раціон, а також фізичне навантаження за певною програмою. У разі вживання алкоголю, чоловікам не рекомендують перевищувати дві стандартні дози на день, а жінкам — одну дозу. Коригування способу життя сприяє зниженню рівня САТ на 4–5 мм рт. ст. і ДАТ на 2–4 мм рт. ст., а дієта з низьким вмістом натрію, насичених жирів та загальною жиром зі збільшенням фруктів, овочів та круп — зменшенню рівня САТ приблизно на 11 мм рт. ст.

Ефективність медикаментозної терапії зниження АТ пов'язана з ризиком атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АСССЗ). Для зниження АТ до певних рівнів (щоб запобігти появі серцево-судинних ускладнень) менша кількість людей з високим рівнем ризику АСССЗ потребує лікування, зокрема, хворі похилого віку, пацієнти з ІХС, діабетом, гіперлі-

підемією, ХНН і курці. Антигіпертензивні препарати призначають для вторинної профілактики рецидивних ССЗ у пацієнтів із клінічними проявами ССЗ та середнім САТ  $\geq 130$  мм рт. ст. і ДАТ  $\geq 80$  мм рт. ст., а також для первинної профілактики в дорослих, в анамнезі яких немає ССЗ, але 10-річний ризик розвитку АСССЗ становить  $\geq 10\%$ , при САТ  $\geq 130$  мм рт. ст. і ДАТ  $\geq 80$  мм рт. ст. Також антигіпертензивні препарати рекомендують для первинної профілактики ССЗ у дорослих, в анамнезі яких немає ССЗ, але 10-річний ризик розвитку АСССЗ становить  $< 10\%$ , при САТ  $\geq 140$  мм рт. ст. і ДАТ  $\geq 90$  мм рт. ст. Поширеність артеріальної гіпертензії серед осіб віком до 50 років нижча в жінок, порівняно з чоловіками, але в старшому віці — вища. Незважаючи на відсутність рандомізованих контрольованих досліджень, які б оцінювали ускладнення конкретно в жінок (наприклад, SPRINT), окрім спеціальних рекомендацій щодо лікування АГ під час вагітності, немає жодних доказів того, що межа АТ для призначення медикаментозного лікування, мета лікування, вибір первинного антигіпертензивного препарату або комбінація ліків для зниження АТ відрізняється у жінок порівняно з чоловіками. Для дорослих із підтвердженою АГ та 10-річним ризиком події АСССЗ  $\geq 10\%$  цільовий рівень АТ  $< 130/80$  мм рт. ст. Для дорослих із підтвердженою АГ, але без додаткових маркерів підвищеного ризику ССЗ, цільовий рівень АТ  $< 130/80$  мм рт. ст.

*Диспансерне спостереження.* Пацієнтам із низьким ризиком підвищення АТ або АГ I стадії з низьким ризиком АСССЗ повторюють контрольне вимірювання АТ через 3–6 місяців і не призначають медикаментозну терапію. Дорослим з АГ I стадії та високим ризиком АСССЗ ( $\geq 10\%$  10-річний ризик АСССЗ) проводять як немедикаментозну, так і антигіпертензивну терапію з повторним контролем АТ через 1 місяць. Дорослим з АГ II стадії рекомендують огляд лікаря первинної ланки протягом 1 місяця після встановлення діагнозу та призначають комбіновану терапію — немедикаментозну і 2 антигіпертензивні препарати різних класів із повторним контрольним вимірюванням АТ через 1 місяць. Дорослим із дуже високим середнім рівнем АТ (наприклад,  $\geq 160$  мм рт. ст. та ДАТ  $\geq 100$  мм рт. ст.) проводять медикаментозну терапію з подальшим ретельним моніторингом та коригуванням дози.

## **Частина 2: Принципи медикаментозної терапії та особливі групи пацієнтів**

*Принципи медикаментозної терапії.* Хлорталідон (12,5–25 мг) є діуретиком вибору першої лінії

через тривалий період напіврозпаду та доведене зниження ризику ССЗ. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та прямі інгібітори ренину не можна поєднувати. Інгібітори АПФ та БРА підвищують ризик гіперкаліємії при ХНН та при поєднанні з  $K^+$  або  $K^+$ -зберігаючими препаратами. Інгібітори АПФ та БРА протипоказані під час вагітності. Блокатори кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридини спричиняють набряки. Недигідропіридинові БКК викликають брадикардію та блокаду серця і призначаються при СНзНФВ. Петльові діуретики переважно застосовують при СН та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $<30$  мл/хв. Амілорид і тріматерен призначають із тiazидами в дорослих із низьким рівнем  $K^+$  у сироватці крові, але протипоказані при ШКФ  $<45$  мл/хв.

Спіронолактон або еплеренон переважно застосовують для лікування первинного гіперальдостеронізму та резистентної гіпертензії. Бета-блокатори не є препаратами першої лінії, за винятком ІХС і СНзНФВ. Не слід різко припиняти застосування бета-блокаторів. Бісопролол та метопрололу сукцинат є препаратами вибору при гіпертензії з СНзНФВ. Бісопролол призначають для лікування АГ при бронхообструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Бета-блокатори обох альфа- і бета-рецепторів, такі як карведилол, переважно застосовують при СНзНФВ.

Альфа-1-блокатори викликають ортостатичну гіпотонію. Цей клас препаратів призначають у чоловіків із доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Необхідно уникати застосування центральних агоністів альфа-1 рецепторів, а залишити їх як препарати останньої лінії через побічні ефекти та необхідність поступової відміни. Вазодилататори прямої дії спричиняють затримку натрію та води, тому застосовуються разом із сечогінними та бета-блокаторами.

Початкова терапія першої лінії АГ I стадії включає тiazидні діуретики, БКК та інгібітори АПФ або БАР. При АГ II стадії та середньому АТ  $20/10$  мм рт. ст. вище від цільового АТ рекомендують два препарати першої лінії, які належать до різних класів. Кращого дотримання встановленого режиму терапії можна досягти шляхом призначення одноразової дози препарату, а не кількох, і комбінованих препаратів, а не введення окремих індивідуальних компонентів.

Дорослим із підтвердженою АГ та відомими стабільними ССЗ або  $\geq 10\%$  10-річного ризику АСССЗ рекомендований цільовий рівень АТ  $<130/80$  мм рт. ст. Стратегія полягає в тому, щоб

насамперед дотримуватися рекомендацій стандартного лікування ІХС, СНзНФВ, попередньо перенесеного ІМ та стабільної стенокардії, з додаванням інших лікарських засобів, необхідних для подальшого контролю АТ. При СНзНФВ за наявності симптомів об'ємного перевантаження застосовують діуретики для контролю АГ, після чого дозу інгібіторів АПФ або БАР і бета-блокаторів підбирають до досягнення рівня САТ  $<130$  мм рт. ст. Лікування АГ за допомогою БАР може запобігти рецидиву фібриляції передсердь.

**ХНН.** Цільовий рівень АТ  $<130/80$  мм рт. ст. У хворих із ХНН III стадії або ХНН I чи II стадії з альбумінурією ( $>300$  мг/добу) лікування інгібітором АПФ є доцільним для сповільнення прогресування хвороби нирок. БАР призначають, якщо пацієнт не переносить інгібітор АПФ.

Дорослі з інсультом та церебральними судинними захворюваннями є складними пацієнтами. З метою вирішення різноманітних важливих питань щодо лікування підвищеного АТ у хворих на інсульт, потребують узгодження рекомендації з лікування щодо гостроти інсульту, типу інсульту та терапевтичних цілей, які разом з ідеальним антигіпертензивним терапевтичним класом не були повністю вивчені в клінічних дослідженнях. У дорослих із гострим внутрішньочерепним крововиливом і САТ  $>220$  мм рт. ст. використовують безперервну внутрішньовенну інфузію лікарського засобу під ретельним контролем рівня АТ для зниження САТ. Миттєве зниження САТ до рівня  $<140$  мм рт. ст. з рівня  $150-220$  мм рт. ст. не є ефективним у зменшенні частоти летальних випадків та може мати негативні наслідки. При гострому ішемічному інсульті, перед початком тромболітичної терапії, АТ повільно знижують до  $<185/110$  мм рт. ст. і підтримують на рівні  $<180/105$  мм рт. ст. протягом щонайменше перших 24 годин від початку медикаментозної терапії. У разі стабілізації стану пацієнта з ішемічним інсультом при АТ  $>140/90$  мм рт. ст., розпочинають або повторно призначають антигіпертензивну терапію в стаціонарних умовах. Думки щодо ефективності зниження АТ при його рівні  $\geq 220/120$  мм рт. ст. у пацієнтів, яким не призначили реперфузійну терапію тромболітиками або ендovasкулярне лікування, різняться, однак у перші 24 години постінсультного періоду рівень АТ доцільно знизити на 15%. Антигіпертензивна терапія при рівні АТ  $<220/120$  мм рт. ст., яку розпочали або поновили протягом 48–72 годин після гострого ішемічного інсульту, не є ефективною.

Вторинну профілактику після інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) розпочи-



нають із поновлення лікування після перших кількох днів індексної події з метою зменшення вірогідності рецидиву. Призначають інгібітор АПФ або БРА із тiazидним діуретиком. Пацієнтам з АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст., яких раніше не лікували з приводу АГ, антигіпертензивну терапію розпочинають через кілька днів після індексної події. Лікарські засоби обирають з урахуванням супутніх захворювань. У пацієнтів з інсультом, ТІА або лакунарним інсультом підтримують АТ на рівні  $< 130/80$  мм рт. ст. Немає жодних доказів ефективності лікування пацієнтів з ішемічним інсультом за відсутності попереднього лікування АГ в анамнезі, якщо рівень АТ  $< 140/90$  мм рт. ст.

**Цукровий діабет (ЦД) та АГ.** Антигіпертензивну терапію призначають при АТ  $\geq 130/80$  мм рт. ст. з метою досягнення рівня АТ  $< 130/80$  мм рт. ст. У дорослих пацієнтів із ЦД та АГ ефективними є всі класи антигіпертензивних препаратів першої лінії (тобто діуретики, інгібітори АПФ, БРА та БКК). Інгібітори АПФ або БРА можна призначати за наявності альбумінурії.

**Метаболічний синдром.** Коригування способу життя з акцентом на підвищенні чутливості до інсуліну (за рахунок раціонального харчування, зниження маси тіла, а також виконання фізичних вправ) є основою лікування метаболічного синдрому. Оптимальна антигіпертензивна терапія для пацієнтів з АГ і метаболічним синдромом чітко не визначена. У дослідженні ролі антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії щодо профілактики серцевих нападів (ALLHAT) хлорталідон мав таку саму ефективність у зниженні частоти кардіоваскулярних ускладнень, як і інші антигіпертензивні препарати. Слід уникати традиційних бета-блокаторів, якщо вони не призначені для лікування ішемічної хвороби серця.

**Вади серця.** Безсимптомний перебіг стенозу аорти з АГ лікують медикаментозно, починаючи з низьких доз і поступово збільшуючи їх, за необхідності. У пацієнтів із хронічною аортальною недостатністю терапію систолічної гіпертензії проводять лікарськими засобами, які не сповільнюють частоту серцевих скорочень (слід уникати бета-блокаторів).

**Захворювання аорти.** У пацієнтів з АГ і захворюваннями грудної аорти перевагу надають бета-блокаторам як антигіпертензивному лікарському засобу.

**Раса / етнічна група.** В афроамериканських дорослих пацієнтів з АГ без симптомів СН або ХНН, у тому числі з ЦД, до первинної антигіпертензивної терапії включають тiazидний діу-

ретик чи БКК. У більшості дорослих, особливо афроамериканців, з АГ рекомендують два або більше антигіпертензивних препарати для досягнення цільового АТ  $< 130/80$  мм рт. ст.

**Вікові особливості.** Лікування АГ рекомендують проводити неінституціоналізованим амбулаторним дорослим пацієнтам (у віці  $\geq 65$  років), які не проживають у будинку для літніх людей, із рівнем середнього САТ  $\geq 130$  мм рт. ст. для досягнення цільового рівня САТ  $< 130$  мм рт. т. Стосовно пацієнтів похилого віку з АГ і високим тягарем супутньої захворюваності та/або з обмеженою тривалістю життя, клінічною оцінкою, оцінкою переваг пацієнта та командним підходом для оцінки ризику / користі приймають рішення щодо інтенсивності зниження АТ та вибору антигіпертензивних препаратів. Зниження АТ є виправданим для профілактики когнітивних порушень і деменції.

**Передопераційні хірургічні процедури.** В осіб з АГ, які потребують серйозних операцій, продовжують застосовувати бета-блокатори так само, як і до хірургічного втручання. У периопераційному періоді можна припинити лікування інгібіторами АПФ та БРА. При плановому тривалому оперативному втручанні та за наявності в пацієнта САТ  $\geq 180$  мм рт. ст. або ДАТ  $\geq 110$  мм рт. ст. розглядають питання про відстрочення операції. Різка припинення застосування бета-блокаторів або клонідину в передопераційному періоді може спричинити негативні наслідки. Інтраопераційну гіпертензію необхідно регулювати шляхом внутрішньовенного введення препаратів до відновлення перорального прийому лікарських засобів.

Обговорення гіпертонічного кризу за наявності та без супутніх захворювань див. Розділ 11.2: Гіпертонічний криз — Невідкладна та екстрена допомога в Клінічних настановах.

На кожного дорослого пацієнта з АГ слід розробити чіткий, детальний, поточний, складений згідно з науковими доказами план надання допомоги, який забезпечить: досягнення цілей лікування та самоменеджмент; ефективне лікування супутніх захворювань; своєчасний диспансерний нагляд командою медичних спеціалістів. Для сприяння коригування способу життя рекомендовані ефективні поведінкові та мотиваційні стратегії. Необхідний структурований командний підхід, зокрема, спільна робота лікаря, медсестри та фармацевта, у поєднанні з домашнім моніторингом та телемедичними заходами. Результати можуть бути вдосконалені за допомогою стратегій підвищення якості на рівні системи охорони здоров'я, лікарів та пацієнтів.



## Керівництво з попередження, виявлення, оцінки та управління високим кров'яним тиском у дорослих\*

### 10.2.2. Вагітність. Загальний опис

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, Williamson JD, Wright Jr JT.

2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA

Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Journal of the American College of Cardiology (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

Артеріальний тиск зазвичай знижується протягом першого триместру вагітності, а потім повільно підвищується. Тактика ведення гіпертензії під час вагітності охоплює чотири загальні напрями:

1) жінка, яка нещодавно завагітніла, з гіпертензією;

2) стресова гіпертензія;

3) прееклампсія (небезпечна форма гіпертензії з протеїнурією, яка може призвести до серйозних негативних наслідків для матері (інсульт, серцева недостатність) і плода (затримка внутрішньоутробного розвитку, передчасні пологи));

4) тяжка гіпертензія, часто на фоні прееклампсії, яка потребує невідкладного лікування з метою попередження серцевої недостатності, інсульту і негативного впливу на плід.

Гіпертензія під час вагітності та прееклампсія визнані факторами ризику розвитку гіпертензії та серцево-судинних захворювань у майбутньому [7–9]. Лікування підвищеного артеріального тиску під час вагітності ускладнюється тим, що багато широко використовуваних антигіпертензивних препаратів, зокрема, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину, протипоказані під час вагітності через можливий шкідливий ембріональний вплив [2, 3]. Метою антигіпертензивної терапії під час вагітності є профілактика важкої гіпертензії та збереження вагітності з метою дозрівання плода перед пологамі.

Існує три огляди Кокранівської бази даних щодо лікування легкої/помірної гіпертензії під час вагітності [10–12]. Що стосується лікування гіпертензії легкого/помірного ступеня тяж-

кості (САТ 140–169 або ДАТ 90–109 мм рт. ст.), антигіпертензивна терапія знижує ризик прогресування тяжкої гіпертензії на 50% порівняно з плацебо, але попередження розвитку прееклампсії, передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку чи малюкової смертності не доведені. Бета-блокатори і блокатори кальцієвих каналів виявилися кращими щодо попередження розвитку прееклампсії за альфа-метилдопу [10]. Під час огляду двох раніше проведених невеликих клінічних випробовувань встановлено, що застосування більш комплексної терапії не покращило результатів лікування і не призвело до зниження артеріального тиску <130/80 мм рт. ст. [11]. Згідно з Кокранівськими оглядами, у великих міжнародних рандомізованих контрольованих дослідженнях лікування вагітних жінок із легкою/помірною тяжкістю гіпертензії також показано, що лікування попереджає прогресування гіпертензії до тяжкої форми, проте інтенсивність терапії не впливає на інші наслідки в матерів та немовлят [13]. У більш ранньому огляді, який обмежувався оцінкою впливу бета-блокаторів, виявлено, що ці препарати загалом безпечні та ефективні, але не ефективні щодо наслідків у новонароджених, як у плацебо контрольованих дослідженнях, так і порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. Висловлено припущення, що терапія бета-блокаторами може бути пов'язана із затримкою внутрішньоутробного розвитку та брадикардією в новонароджених [12]. Найбільший досвід використання бета-блокаторів – у лабі-

Рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності Посилання, наведені в рекомендаціях, див. в он-лайн додатку 53.		
Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Рекомендації
I	C-LD	1. Жінкам із гіпертензією, які вагітні або планують вагітність, призначають метилдопу, ніфедипін та/або лабеталол [1] під час вагітності [2-6]
III: негативний ефект	C-LD	2. Жінкам із гіпертензією, які вагітні, не призначають інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або прямі інгібітори реніну [4-6]

\*Повний текст англійською мовою читайте: Journal of the American College of Cardiology (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

талолу; а блокаторів кальцієвих каналів — у ніфедипіну. Застосовують також метилдопу і гідралазин. В огляді лікування тяжкої форми гіпертензії, пов'язаної з вагітністю, недостатньо доказів для рекомендуванню конкретних препаратів; скоріше клініцисти призначають препарат, спираючись на власний досвід [14].

Прееклампсія є потенційно небезпечним станом для вагітної жінки та плода, зустрічається у 3,8% випадків вагітності, а прееклампсія в поєднанні з еклампсією призводять до летальних наслідків серед матерів у 9% у США [15]. Прееклампсія пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів, затримкою внутрішньоутробного розвитку, відшаруванням плаценти та перинатальною смертністю і зустрічається удвічі частіше при першій вагітності. Робоча група Служби превентивних заходів США рекомендує проводити скринінг усіх вагітних жінок на еклампсію шляхом вимірювання артеріального тиску при кожному дородовому відвідуванні жіночої консультації [16].

Питання детального розгляду лікування гіпертензії під час вагітності виходить за рамки даних настанов. Лікування гіпертензії під час вагітності наведено в кількох міжнародних настановах [2, 3, 17]. Американська колегія акушерів і гінекологів оприлюднила доповідь

робочої групи, яка включає рекомендації щодо профілактики (аспірин у деяких випадках) та лікування (магnezія при гіпертензії тяжкої форми) гіпертензії під час вагітності [2]. Також опубліковано доповідь щодо детального лікування гіпертонічного кризу під час вагітності та після пологів [2, 17, 18].

#### Рекомендаційно-специфічний супровідний текст

1. Інгібітори АПФ та блокатори ангіотензинових рецепторів не схвалені для використання під час вагітності через їх фетотоксичність. Серед рекомендованих препаратів відсутні препарати вибору першої лінії, оскільки немає даних, які б підтверджували це. Не рекомендовані терапевтичні класи, оскільки потенційна токсичність різниться між препаратами різних класів.

2. Інгібітори АПФ та блокатори ангіотензинових рецепторів мають фетотоксичний вплив протягом другого та третього триместрів вагітності. Побічні ефекти в першому триместрі вагітності можуть бути обумовленими гіпертонією або медикаментозною терапією [4, 5]. Дані, отримані під час спостережних випробувань і мета-аналізів, припускають наявність побічних ефектів у пізніх триместрах вагітності [6]. Стосовно блокаторів рецепторів ангіотензину опубліковано повідомлення про випадки, подібні до інгібіторів АПФ [19].

## ЛІТЕРАТУРА

- James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart*. 2004;90:1499—504.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122—31.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. London, UK: Royal College of Physicians (UK); 2011.
- Pucci M, Sarween N, Knox E, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:221—31.
- Moretti ME, Caprara D, Drehuta I, et al. The fetal safety of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:658310.
- Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol*. 2000;96:849—60.
- Garovic VD, August P. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:114—21.
- Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with preeclampsia. *Heart*. 2015;101:442—6.
- Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension*. 2015;65:600—6.
- Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD002252.
- Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006907.
- Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD002863.
- Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407—17.
- Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD001449.
- Gulati M. Early identification of pregnant women at risk for preeclampsia: USPSTF recommendations on screening for preeclampsia. *JAMA Cardiol*. 2017;2:593—5.
- Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, et al. Preeclampsia screening: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317:1668—83.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:3147—97.
- Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2015;125:521—5.
- Shimada C, Akaishi R, Cho K, et al. Outcomes of 83 fetuses exposed to angiotensin receptor blockers during the second or third trimesters: a literature review. *Hypertens Res*. 2015;38:308—13.

**В.В. Шаповалова, О.М. Трембовецька, О.О. Чижевська**

## Перипартальна кардіоміопатія (складні клінічні випадки)

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):22-23; doi 10.15574/PP.2018.73.22

Останнім часом ми все частіше стикаємося з рідкісним захворюванням міокарда, яке виникає тільки під час вагітності, тобто з перипартальною кардіоміопатією. Це — стан специфічний для вагітності, має тяжкий перебіг і в деяких випадках несприятливий прогноз.

**Ключові слова:** перипартальна кардіоміопатія, вагітність, трансплантація.

### Peripartum cardiomyopathy (complex clinical cases)

**V.V. Shapovalova, O.M. Trembovetska, O.O. Chyzevska**

SI «M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

In these days we more often face a rare disease of the myocardium, which occurs only during pregnancy, namely peripartum cardiomyopathy. This specific for pregnancy condition is characterized by a severe course and in some cases unfavorable prognosis.

**Key words:** peripartum cardiomyopathy, pregnancy, transplantation.

### Перипартальна кардіоміопатія (складні клінічні випадки)

**В.В. Шаповалова, О.М. Трембовецька, О.О. Чижевська**

ГУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені Н.М. Амосова НАМН України», г. Київ

В последнее время мы все чаще сталкиваемся с редким заболеванием миокарда, которое возникает только во время беременности, то есть с перипартальной кардиомиопатией. Это — состояние специфическое для беременности, характеризуется тяжелым течением и в некоторых случаях имеет неблагоприятный прогноз.

**Ключевые слова:** перипартальна кардіоміопатія, вагітність, трансплантація.

Відповідно до отриманого досвіду, наводимо 2 найтяжчі клінічні випадки перипартальної кардіоміопатії (ПКМП) із різними варіантами перебігу.

#### I випадок

Хвора Г., 20 років, госпіталізована в реанімаційне відділення ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» (НІССХ ім. М. Амосова) у тяжкому стані зі скаргами на виражену задишку в стані спокою, набряки нижніх кінцівок, серцебиття, кашель із мокротинням, із попереднім діагнозом ТЕЛА; в терміні вагітності 17–18 тижнів. З анамнезу захворювання відомо, що стан погіршився різко, за тиждень до госпіталізації з'явилися зазначені скарги. До вагітності ніколи не скаржилася з приводу серцево-судинної патології та не обстежувалася.

На момент госпіталізації проведено комплексне обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ серця, КТ ОГП, загальні та біохімічні аналізи крові). За даними ЕхоКГ: КДІ 153 мл/м<sup>2</sup>, КСІ 116 мл/м<sup>2</sup>, УІ 81 мл/м<sup>2</sup>, ФВ 26%, на атріовентрикулярних клапанах помірний зворотний тік, тиск у легеневій артерії 50 мм рт. ст. За даними МРТ: МР-ознаки дилатаційної кардіоміопатії. За даними КТ ОГП: у прикореневих відділах білатерально ділянки масивної дифузної інфільтрації, обумовлені інтерстиціальним набряком на тлі серцевої недостатності. У загальному аналізі крові лейкоцитоз зі

зсувом вліво. З урахуванням усіх даних анамнезу та дообстеження встановлено діагноз перипартальної кардіоміопатії.

Незважаючи на інтенсивну терапію, стан хворої прогресивно погіршувався, тому в термін 19 тижнів вагітності пацієнтці виконано кесарів розтин. Однак стан не поліпшився, тому на 3-тю добу після оперативного втручання пацієнтку переведено на систему екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), на якій хвора знаходилася протягом місяця, за добу з метою профілактики набряку легень виконано закрити септотомію. Протягом усього періоду приєдналася госпітальна двобічна пневмонія (*Klebsiella pneumoniae* обумовлена), яка значно погіршила стан хворої. За даними ЕхоКГ: ФВ знизилася до 14%.

Враховуючи крайній ступінь тяжкості стану хворої та неефективність запропонованого лікування, єдиним методом врятування життя була трансплантація серця. Пацієнтку доставлено шляхом санавіації в госпіталь Індії, де імплантовано за життєвими показаннями LVAD. Однак на 4-ту добу хвора померла.

#### II випадок

Хвора О., 27 років, госпіталізована в реанімаційне відділення ДУ «НІССХ ім. М. Амосова НАМН України» у тяжкому стані зі скаргами на виражену задишку в стані спокою, нудоту, блювання без полегшення, набряки нижніх кінцівок, асцит.

З анамнезу захворювання відомо, що в терміні вагітності 24–25 тижнів виникла задишка при фізичному навантаженні. В терміні 27 тижнів пацієнтка перенесла гостру респіраторну вірусну інфекцію, після чого стан хворої різко погіршився — прогресувала задишка, з'явилися периферійні набряки. За даними ЕхоКГ: збільшення лівих відділів серця, КДІ 160 мл/м<sup>2</sup>, ФВ 29%, виражений зворотний тік на мітральному клапані, тиск у легеневій артерії 50 мм рт. ст. Хвору госпіталізовано в ДУ «Інститут ПАГ НАМН України» і зроблено кесарів розтин за життєвими показаннями. У подальшому переведено в НІССХ ім. М. Амосова, встановлено діагноз перипартальної кардіоміопатії. На медикаментозній терапії відмічалася позитивна динаміка, ФВ підвищилася до 36%, ФК по NYHA II, значно зменшилися показники мітральної регургітації, об'єми лівого шлуночка. Через півроку діагностовано дифузний токсичний зоб у стадії декомпенсації, медикаментозно резистентний, який спровокував погіршення стану. За рекомендацією ендокринолога, враховуючи патологію міокарда, пацієнтка пройшла курс радіоїодтерапії, через тиждень стан різко погіршився, з'явилася нудота з багаторазовим блюванням, жовтяниця, асцит.

При госпіталізації в НІССХ ім. М. Амосова додатково діагностовано токсичний гепатит, важкий перебіг, с/п радіоїодтерапії, тиреоїдит, стадія гіпотиреозу. Проведено комплексне обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, загальні та біохімічні аналізи крові). За даними ЕхоКГ: КДІ 171 мл/м<sup>2</sup>, КСІ 125 мл/м<sup>2</sup>, УІ 46 мл/м<sup>2</sup>, ФВ 27%, на мітральному клапані виражений

зворотний тік, на тристулковому клапані помірний зворотний тиск, тиск у легеневій артерії 60 мм рт. ст. За даними біохімічного аналізу крові: загальний білірубін 41 мкмоль/л, АСТ 321 Од/л, АЛТ 162 Од/л, лужна фосфатаза 253 Од/л.

За час госпіталізації (3 місяці) виконано один сеанс каскадної плазмодіфільтрації, 3 введення левосимендану, пластику опорними кільцями атріовентрикулярних клапанів, балонну контрапульсацію. Однак стан хворої погіршився, і за життєвими показаннями її направлено на трансплантацію серця в Індію. На момент відправлення були такі дані ЕхоКГ: КДІ 203 мл/м<sup>2</sup>, КСІ 98 мл/м<sup>2</sup>, УІ 105 мл/м<sup>2</sup>, ФВ 12%, на атріовентрикулярних клапанах помірний зворотний тік, тиск у легеневій артерії 60 мм рт. ст.

Через 3 дні після госпіталізації в індійську клініку була зупинка серцевої діяльності з успішною реанімацією, а через 2 дні потому проведено ортотопічну трансплантацію серця (ОТС). На даний час хвора (7 місяців після ОТС) в задовільному стані, отримує підтримувальну імуносупресивну терапію.

Таким чином, пацієнтки з ПКМП потребують ретельного диференціального підходу при діагностиці та виборі тактики подальшого спостереження й лікування, що дасть змогу отримати позитивний прогноз перебігу вагітності та пологів за умови надання вчасної, адекватної і кваліфікованої медичної допомоги.

У більшості пацієнток робота серця нормалізується протягом декількох місяців після пологів. В іншому разі, в деяких випадках розглядають показання до трансплантації серця.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Elkayam U et al. (2006, Aug.). Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 19; 368(9536): 687–93.
2. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC et al. (2010). 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. *Eur J Heart Fail*. 12: 767–778.

## 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.  
**Трембовецька О.М.** — ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г.Киев, ул. Амосова, 6; тел. (044) 275-64-00.  
**Чижевська О.О.** — ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г.Киев, ул. Амосова, 6; тел. (044) 275-64-00.

Статья поступила в редакцию 12.09.2017 г.



УДК 618.5+616-053.31:616.155.194+616.61-002.3

А.Х. Каримов, А.Г. Иванисова, Д.М. Давлетова

## Особенности течения родов и перинатальных исходов у женщин с анемией в сочетании с пиелонефритом

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):24-28; doi 10.15574/PP.2018.73.24

**Цель** — изучить особенности течения родов и перинатальных исходов у женщин с анемией в сочетании с пиелонефритом, в зависимости от применения Тивортина (L-аргинин) компании «Юрия-Фарм», Украина, в объеме 100 мл в сутки в течение 7 дней в условиях стационара, а при амбулаторном ведении — Тивортина аспарат по 20 мл в сутки 20 дней.

**Пациенты и методы.** Для проспективного исследования отобраны 40 беременных женщин во II и III триместрах при сочетании хронических заболеваний (анемия и пиелонефрит) с плацентарной дисфункцией, которые находились под наблюдением во Второй клинике Ташкентской медицинской академии. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологически протекавшей беременностью. В зависимости от тактики ведения пациентки проспективного исследования были разделены на три группы.

**Методы исследования** включали: проспективный анализ течения беременности (сбор анамнеза), акушерский и гинекологический осмотр, общие клинические анализы. Для оценки состояния фетоплацентарной системы и определения наличия плацентарной дисфункции беременным с хроническими заболеваниями (анемия и пиелонефрит) проводили ультразвуковое исследование, цветное доплеровское картирование маточно-плацентарно-плодового кровотока во II и III триместрах. Оценивали течение родов и перинатальных исходов у изучаемых беременных.

**Результаты.** Выявлено, что женщины, не получавшие во время беременности препарат L-аргинина в качестве дополнительной терапии плацентарной недостаточности, в родах имели такое осложнение, как дородовый разрыв плодных оболочек, а в дальнейшем — хориоамнионит и неубедительное состояние плода, что привело к рождению ребенка в легкой степени асфиксии у 16,6% доношенных новорожденных.

**Выводы.** Своевременное лечение нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения, путем парентерального введения в условиях стационара препарата Тивортин, улучшает перинатальные исходы, при этом важно отметить, что начало лечения во II триместре беременности способствует снижению числа преждевременных родов, асфиксии новорожденных.

**Ключевые слова:** течение родов, перинатальные исходы, беременные с анемией в сочетании с пиелонефритом, препарат Тивортин.

### Features of course of labour and perinatal outcomes in women with anaemia in combination with pyelonephritis

A.Kh. Karimov, A.H. Ivanisova, D.M. Davlietova

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

**Objective** — to study features of the course of labour and perinatal outcomes in women with anaemia in combination with pyelonephritis, depending on the use of Tivortin (L-arginine) manufactured by Yuri-Pharm LLC (Ukraine) at a dose of 100 mL per day during 7 days in a hospital setting, and at the out-patient management — Tivortin aspartate at a dose of 20 mL per day during 20 days.

**Material and methods.** Forty pregnant women in the II and III trimesters with a combination of chronic diseases (anaemia and pyelonephritis) with placental dysfunction, who attending the Clinic No.2 of the Tashkent Medical Academy, were enrolled in the prospective study. The control group consisted of 20 women with a physiological pregnancy. Depending on the tactics of patient management, the patients of the prospective study were divided into three groups.

The research methods included: prospective analysis of gestation course (history taking), obstetric and gynaecological examination, general clinical tests. To assess the fetoplacental system status and confirmation of placental dysfunction in pregnant with chronic diseases (anaemia and pyelonephritis), ultrasound examination, colour Doppler mapping of uterine-placental-fetal blood flow in the II and III trimesters were performed. The course of labour and perinatal outcomes in the examined pregnant women was evaluated.

**Results.** It was found that women who were not administered L-arginine across pregnancy as complimentary therapy for placental insufficiency, in labour had such complication as premature rupture of membranes, and later chorioamnionitis and weak fetal condition, which led to the birth of the child with mild asphyxia in 16.6% of mature newborns.

**Conclusions.** Early treatment of violation of utero-placental-foetal blood flow by parenteral administration of Tivortin in hospital settings improves perinatal outcomes, though it should be noted that the treatment onset in the II trimester contributes to the reduced number of preterm delivery, asphyxia of newborns.

**Key words:** course of labour, perinatal outcomes, pregnant women with anaemia in combination with pyelonephritis, Tivortin.

### Особливості перебігу пологів і перинатальних наслідків у жінок з анемією в поєднанні з пієлонефритом

А.Х. Каримов, А.Г. Іванісова, Д.М. Давлетова

Ташкентська медична академія, Узбекистан

**Мета** — вивчити особливості перебігу пологів і перинатальних наслідків у жінок з анемією в поєднанні з пієлонефритом, залежно від застосування Тівортину (L-аргінін) компанії «Юрія-Фарм», Україна, в об'ємі 100 мл на добу 7 днів в умовах стаціонару, а при амбулаторному веденні — Тівортину аспарат по 20 мл на добу 20 днів.

**Пацієнти та методи.** Для проспективного дослідження відібрали 40 вагітних жінок у II і III триместрах при поєднанні хронічних захворювань (анемія і пієлонефрит) із плацентарною дисфункцією, які знаходилися під наглядом у Другій клініці Ташкентської медичної академії. Контрольну групу склали 20 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Залежно від тактики ведення пацієнтки проспективного дослідження були розділені на три групи.

**Методи дослідження** включали: проспективний аналіз перебігу вагітності (збір анамнезу), акушерський та гінекологічний огляд, загальні клінічні аналізи. Для оцінки стану фетоплацентарної системи та визначення наявності плацентарної дисфункції вагітним із хронічними захворюваннями (анемія

і пієлонефрит) проводили ультразвукове дослідження, кольорове доплерівське картування матково-плацентарно-плодового кровотоку у II і III триместрах. Оцінювали перебіг пологів і перинатальних наслідків у досліджуваних вагітних.

**Результати.** Виявлено, що жінки, які не отримували під час вагітності препарат L-аргініну як додаткову терапію плацентарної недостатності, у пологах мали таке ускладнення, як допологовий розрив плодових оболонок, а в подальшому — хоріоамніоніт та неперекопливий стан плода, що привело до народження дитини в легкому ступені асфіксії у 16,6% доношених новонароджених.

**Висновки.** Своєчасне лікування порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу, шляхом парентерального введення в умовах стаціонару препарату Тивортін, поліпшує перинатальні наслідки, при цьому слід зазначити, що початок лікування у II триместрі вагітності сприяє зменшенню кількості передчасних пологів, асфіксії новонароджених.

**Ключові слова:** перебіг пологів, перинатальні наслідки, вагітні з анемією в поєднанні з пієлонефритом, препарат Тивортін.

## Актуальность

Интранатальный период имеет большое значение в снижении уровней материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, осложнения которого могут приводить к серьезным последствиям, как для матери, так и для ребенка [1, 2]. Интранатальные потери, наряду с антенатальными, наносят обществу значительный социальный (сокращая на 1–2 года среднюю продолжительность жизни) и экономический (уменьшая на 2–3% участие каждого поколения в процессе общественного производства) ущерб, в связи с чем проблема снижения потерь жизнеспособных плодов является не только медицинской, но и социальной [3, 4].

Наличие у беременной женщины экстрагениальной патологии (особенно анемии в сочетании с пиелонефритом) является тем неблагоприятным фоном течения беременности, на котором сокращаются или ограничиваются возможности адаптационных механизмов, а также усугубляются все осложнения, возникающие во время беременности, родов и в послеродовом периоде [2].

**Цель** исследования — изучить особенности течения родов и перинатальных исходов у женщин с анемией в сочетании с пиелонефритом, в зависимости от применения Тивортина (L-аргинин) компании «Юрия-Фарм», Украина, в объеме 100 мл в сутки 7 дней в условиях стационара, а при амбулаторном ведении — Тивортина аспарат по 20 мл в сутки 20 дней.

## Материалы и методы исследования

Женщины находились под наблюдением в течение беременности и родов на базе акушерско-гинекологического комплекса 2-й клиники Ташкентской медицинской академии в отделении патологии беременных, в Центре женского здоровья, так же эти женщины были

родоразрешены в 1 и 2-м акушерских отделениях данной клиники.

Для проспективного исследования были отобраны 40 беременных женщин во II и III триместрах при сочетании хронических заболеваний (анемия и пиелонефрит) с плацентарной дисфункцией, которые находились под наблюдением во Второй клинике Ташкентской медицинской академии. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологически протекавшей беременностью. В зависимости от тактики ведения пациентки проспективного исследования были разделены на три группы:

Первая (основная) группа составляла 22 беременные, лечение которых проводили по общепринятой методике согласно национальному руководству, а также к терапии в стационаре добавили Тивортин (L-аргинин) компании «Юрия-Фарм», Украина, в объеме 100 мл в сутки в течение 7 дней, в дальнейшем при амбулаторном ведении назначили Тивортин аспарат по 20 мл в сутки 20 дней.

Вторая группа (сравнения) включала в себя 18 пациенток, получавших исключительно традиционную терапию. Контрольная — 20 здоровых беременных. Критерием отбора для проспективного исследования служило клинически и инструментально подтвержденное нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока (НМППК) при одноплодной беременности у женщин во II и III триместрах на фоне сочетания таких хронических заболеваний, как анемия и пиелонефрит.

Методы исследования включали: проспективный анализ течения беременности (сбор анамнеза), акушерский и гинекологический осмотр, общие клинические анализы. Для оценки состояния фетоплацентарной системы и определения наличия плацентарной дисфункции беременным с хроническими заболеваниями (анемия и пиелонефрит) проводили ультразвуковое исследование, цветное доплеро-

Таблица 1

Тип родов в проспективной группе

Тип родоразрешения	Группа беременных							
	основная (n=22)		сравнения (n=18)		контрольная (n=20)		всего (n=60)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Вагинальные роды	16	72,7	6	33,3	15	75	27	45
Кесарево сечение	6	27,3	12	66,7	5	25	33	55

Таблица 2

Особенности течения родов в проспективной группе

Течение родов	Группа беременных							
	основная n=22		сравнения n=18		контрольная n=20		всего n=60	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Преждевременные роды	1	9,1			1	5	3	5
Ложные роды	1	4,5	2	11	2	10	5	8,3
Быстрые роды	1	4,5					1	1,6
ДРПО	2	9,1	8	44,4	1	5	11	18,3
Хориоамнионит			2	11			2	3,3
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2	9,1					2	3,3
Приращение плаценты			1	5,6			1	1,6
Дефект плацентарной ткани					2	10	2	3,3
Атония матки			1	5,6			1	1,6
Кровотечение			1	5,6			1	1,6
Тазо-головная диспропорция					1	5	1	1,6
Неубедительное состояние плода			2	11			2	3,3

ровское картирование маточно-плацентарно-плодового кровотока во II и III триместрах. Проводили оценку течения родов и перинатальных исходов у изучаемых беременных.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующего учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе исхода родов в исследуемых группах выявлено следующее: соотношение типа родов вагинальных и оперативных путем операции кесарева сечения в основной группе составило 2,7:1, в группе сравнения — 1:2, в контрольной группе — 3:1 соответственно (табл. 1). Причиной частых оперативных родов в основ-

ной и контрольной группах послужил рубец на матке, а также отказ женщины от физиологических родов. Показания к экстренному оперативному родоразрешению в основной группе со стороны плода не выявлены, в контрольной группе возник всего один случай тазо-головной диспропорции у первородящей, явившийся причиной экстренного родоразрешения, тогда как в группе сравнения у 11% рожениц выявлено неубедительное состояние плода, развившееся на фоне хориоамнионита.

В таблице 2 приведены данные особенностей течения родов в проспективной группе. Наибольший процент рожениц, у которых наблюдался дородовый разрыв плодных оболочек (ДРПО), выявлен в группе сравнения. Так, у рожениц, получавших во время беременности дополнительно Тивортин, кроме стандартной терапии, ДРПО отмечался в 4,9 раза реже, чем

Таблица 3

Общая кровопотеря в родах в проспективной группе (мл)

Тип родоразрешения	Группа беременных		
	основная (n=22)	группа (n=18)	контрольная (n=20)
Кесарево сечение	483,3±40,82	600±200	466,7±100
Вагинальные роды	223,8±45,73	245,83±75,3	232,14±37

Таблица 4

**Диагноз новорожденного при рождении в проспективной группе**

Диагноз	Группа беременных							
	основная (n=22)		группа (n=18)		контрольная (n=20)		всего (n=60)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Асфиксия	–	–	1	5,6	–	–	1	1,7
Внутриутробное инфицирование	1	4,5	1	5,6	–	–	2	3,3
Недоношенный новорожденный	1	4,5	–	–	1	5	2	3,3
Доношенный новорожденный из них:	21	90,9	18	88,9	19	95	55	91,7
Доношенный новорожденный с малым весом для гестационного срока	2	4,5	2	11,1	–	–	3	5

Таблица 5

**Оценка новорожденных по шкале Апгар в проспективной группе**

Количество баллов	Группа беременных							
	основная (n=22)		сравнения (n=18)		контрольная (n=20)		всего (n=60)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>1-я минута</i>								
7–10	22	100	15	83,4	18	90	55	91,7
5–6	–	–	3	16,6	2	10	5	8,3
2–4	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>5-я минута</i>								
7–10	22	100	18	100	20	100	60	100
5–6	–	–	–	–	–	–	–	–
2–4	–	–	–	–	–	–	–	–

у рожениц, получавших исключительно стандартную терапию, но в 2 раза чаще, чем при физиологическом течении беременности.

По данным таблицы 2, у рожениц, не получавших L-аргинин во время беременности при наличии плацентарной дисфункции, в родах возникало больше клинически значимых осложнений: атония матки – 5,6%, кровотечение – 5,6%, приращение плаценты – 5,6%, ДРПО – 44,4%, который стал фоном для развития хориоамнионита в 11% случаев, что, в свою очередь, привело к развитию неуверительного состояния плода в 11% случаев.

Большое значение имеет общая кровопотеря в родах, особенно для женщин с хронической анемией. Так, большая кровопотеря ведет к более длительному реабилитационному периоду после родов. Зачастую для восполнения

депо железа приходится прибегать к парентеральному введению препаратов, а в запущенных случаях к гемотрансфузии, таким образом, увеличивается число койко-дней, проведенных в стационаре, что не может не отразиться на качестве жизни, как самой женщины, так и ее семьи.

По данным таблицы 3, средняя кровопотеря во всех исследуемых группах не превысила физиологической, однако в группе сравнения отмечалась тенденция к большей кровопотери по сравнению с контрольной на 22,3% при оперативных родах и на 5,6% при вагинальных родах, а по сравнению с основной группой – на 19,5% и 9% соответственно. В основной группе общая кровопотеря при оперативном родоразрешении была на 3,4% больше, чем в контрольной группе, тогда как при вагинальных родах на 3,6% меньше.

Таблица 6

**Масса тела новорожденных в проспективной группе**

Масса тела новорожденного, г	Группа беременных							
	основная (n=22)		сравнения (n=18)		контрольная (n=20)		всего (n=60)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 2500	3	13,6	2	11,1	1	5	6	10
2500–2999	3	13,6	4	22,2	4	20	11	18,3
3000–3499	9	40,9	3	16,7	6	30	18	30
3500–3999	6	27,4	6	33,3	8	40	20	33,3
Свыше 4000	1	4,5	3	16,7	1	5	5	8,4



Следовательно, прием Тивортина не только предотвращает риск патологической кровопотери в родах, но и снижает объем физиологической кровопотери.

Благоприятным исходом беременности считается рождение доношенного живого здорового новорожденного, что зачастую является трудно достижимой целью у беременных женщин с хроническими заболеваниями, тем более, если имеет место НМППК.

Исходом родов во всех группах стало рождение живых новорожденных (табл. 5). Но не все новорожденные были здоровы и родились доношенными, так же среди доношенных новорожденных были дети с малым весом для гестационного срока. Процент рождения новорожденных с малым весом для гестационного срока в основной группе составил 4,5% случаев, что в 2,5 раза меньше, чем в контрольной группе (табл. 6). Также в одной беременной женщины, получавшей L-аргинин в сроке 34 недели, зарегистрирован случай преждевременных родов в 35 недель 4 дня — родился недоношенный новорожденный весом 2300 грамм с признаками внутриутробного инфицирования.

В группе сравнения так же зарегистрирован случай рождения новорожденного с признаками инфицирования, общее состояние которого было усугублено в связи с развитием асфиксии, вероятной причиной которой стало

нарушение кровообращения в системе «мать — плацента — плод».

### Выводы

Таким образом, в результате изучения исходов родов в различных группах в зависимости от проведенной терапии плацентарной дисфункции можно сделать следующее заключение: своевременное лечение НМППК парентеральным введением в условиях стационара препарата Тивортин улучшает перинатальные исходы. При этом важно отметить, что начало лечения во II триместре беременности способствует снижению числа преждевременных родов, асфиксии новорожденных. Также количество доношенных детей с малым весом для гестационного срока у данной категории в 2,5 раза меньше, чем у беременных, не получавших коррекцию НМППК L-аргинином.

Состояние новорожденного в первые минуты жизни оценено по шкале Апгар. Выявлено, что женщины, не получавшие во время беременности препарат L-аргинин в качестве дополнительной терапии плацентарной недостаточности, в родах имели такое осложнение, как ДРПО, а в дальнейшем — хориоамнионит и неубедительное состояние плода, что привело к рождению ребенка в легкой степени асфиксии у 16,6% доношенных новорожденных.

### ЛИТЕРАТУРА

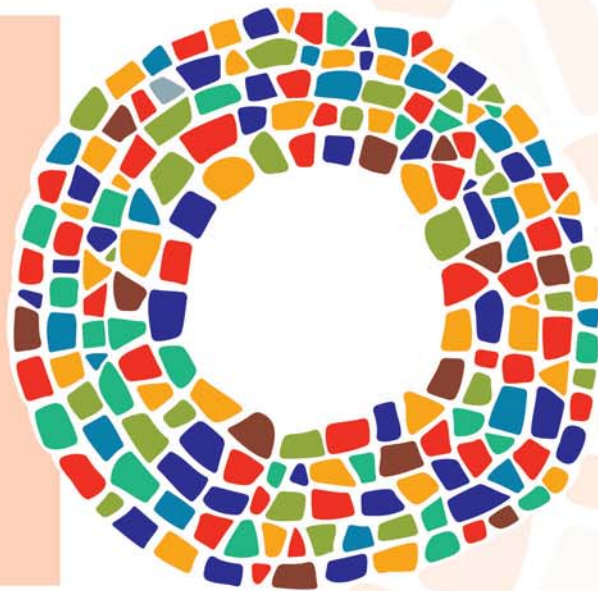
1. Климов ВА. (2006). Стадии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 7; 4: 25–28.
2. Коноводова ЕН. (2008). Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение). Автореферат диссертации доктора медицинских наук. Москва: 47.
3. Лазарева НВ, Минаев ЮЛ. (2009). Прогностические критерии оценки состояния здоровья беременной женщины и новорожденного. Вестник РУДН. Серия Медицина. 4: 547–554.
4. Макаров ОВ, Волкова ЕВ, Лысюк ЕЮ, Копылова ЮВ. (2013). Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство о Гинекология о Репродукция. 7; 3: 13–19.

### Сведения об авторах:

Каримов А.Х. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.  
Иванцова А.Г. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.  
Давлетова Д.М. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.  
Статья поступила в редакцию 23.09.2017 г.

# ТІВОРТІН®

— незамінний донатор  
окси́ду азоту



## РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.  
Далі Тівортін аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу,  
курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл містяться 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування флаконах 100/200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспаратату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи; у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флегіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапл./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапл./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії 7–10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №УА/9941/01/01, №УА/8954/01/01.

\*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.  
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



В.А. Товстановская, А.Е. Алаторских

## Перспективы использования препаратов магния и витамина В<sub>6</sub> у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):30-35; doi 10.15574/PP.2018.73.30

**Цель** — изучить перспективы и обосновать применение препаратов магния и витамина В<sub>6</sub> у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

**Пациенты и методы.** Объектом исследования были 45 беременных женщин с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Контрольную группу составили 38 беременных женщин без признаков недифференцированной дисплазии.

**Результаты.** Клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани во время беременности являются сосудистые нарушения и геморрагический синдром, наряду с которыми может возникнуть симптомокомплекс нейроциркуляторной дистонии. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани сопровождается высокой частотой плацентарной недостаточности, угрозой прерывания беременности в I–III триместрах, истмико-цервикальной недостаточностью, ранним токсикозом, артериальной гипертензией беременных. Терапия с применением препарата «Доппельгерц® актив Магний В<sub>6</sub>» способствует субъективному улучшению самочувствия беременных, уменьшению частоты различных жалоб, снижению риска потенциальных осложнений беременности. Лабораторно подтверждена нормализация уровня магния в крови беременных в 12–20–32 недели беременности в результате проведенной терапии.

**Выводы.** Согласно полученным результатам исследования, применение препаратов магния и витамина В<sub>6</sub> положительно влияет на течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Установлена статистически значимая нормализация лабораторных показателей и клинического течения у группы пациенток, которые принимали препараты магния и витамина В<sub>6</sub>, что свидетельствует об эффективности данной терапии.

**Ключевые слова:** беременность, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, препараты магния и витамина В<sub>6</sub>.

### Prospects for using magnesium and vitamin B<sub>6</sub> in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia

V.A. Tovstankovska, A.Ye. Alatorskykh

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

**Objective** — to study the prospects and substantiate the use of magnesium and vitamin B<sub>6</sub> in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia.

**Material and methods.** In total 45 pregnant women with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia were under study. The control group consisted of 38 pregnant women with no signs of undifferentiated dysplasia.

**Results.** Clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia during pregnancy include vascular disorders and haemorrhagic syndrome that may be associated with a symptom complex of neurocirculatory dystonia. Undifferentiated connective tissue dysplasia is accompanied by high incidence of placental insufficiency, threatening miscarriage in the I–III trimesters, isthmico-cervical insufficiency, early toxicosis, pregnancy-induced hypertension. Therapy with the drug «Doppelherz® aktive Magnesium B<sub>6</sub>» contributes to the subjective improvement of the well-being of pregnant women, reducing the frequency of various complaints and risk of potential complications of pregnancy. As a result of the therapy, the laboratory confirmed normalization of the magnesium blood level in pregnant women at 12–20–32 weeks of gestation was observed.

**Conclusions.** According to the study results, the use of combination drugs, comprising magnesium and vitamin B<sub>6</sub>, positively affects the gestation course in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Statistically significant normalization of laboratory parameters and clinical course in the groups of patients who were administered the preparations of magnesium and vitamin B<sub>6</sub> is established, which indicates the effectiveness of this therapy.

**Key words:** pregnancy, undifferentiated connective tissue dysplasia, magnesium and vitamin B<sub>6</sub> preparations.

### Перспективи використання препаратів магнію і вітаміну В<sub>6</sub> у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини

В.А. Товстановська, А.Е. Алаторських

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

**Мета** — вивчити перспективи та обґрунтувати застосування препаратів магнію і вітаміну В<sub>6</sub> у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

**Пацієнти та методи.** Об'єктом дослідження були 45 вагітних жінок з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Контрольну групу становили 38 вагітних жінок без ознак недиференційованої дисплазії.

**Результати.** Клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини під час вагітності є судинні порушення та геморрагічний синдром, поряд з якими може виникнути симптомокомплекс нейроциркуляторної дистонії. Недиференційована дисплазія сполучної тканини супроводжується високою частотою плацентарної недостатності, загрозою переривання вагітності в I–III триместрах, істміко-цервікальною недостатністю, раннім токсикозом, артеріальною гіпертензією вагітних. Терапія із застосуванням препарату «Доппельгерц® актив Магній В<sub>6</sub>» сприяє суб'єктивному поліпшенню самопочуття вагітних, зменшенню частоти різних скарг, зниженню ризику появи потенційних ускладнень вагітності. Лабораторно підтверджена нормалізація рівня магнію в крові вагітних у 12–20–32 тижні вагітності в результаті проведеної терапії.

**Висновки.** Згідно з отриманими результатами дослідження, застосування препаратів магнію і вітаміну В<sub>6</sub> позитивно впливає на перебіг вагітності в жінок із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Встановлена статистично значуща нормалізація лабораторних показників і клінічного перебігу в групі пацієнток, які приймали препарати магнію і вітаміну В<sub>6</sub>, що свідчить про ефективність цієї терапії.

**Ключові слова:** вагітність, недиференційована дисплазія сполучної тканини, препарати магнію і вітаміну В<sub>6</sub>.

**Дисплазія соединительной ткани (ДСТ)** — это группа генетически детерминированных и клинически полиморфных патологических состояний, характеризующихся нарушением формирования соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, дефектами волокнистых структур и основного

вещества соединительной ткани, которые приводят к нарушению формирования органов и систем, имеющих прогредиентное течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [8].



Частота недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) составляет до 80% среди женщин репродуктивного возраста и от 20 до 30% рожаящих женщин [4, 5]. Отмечается осложненное течение беременности и родов [13], которое предопределяется генерализованным характером поражения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы, что, в свою очередь, приводит к системным нарушениям в репродуктивной функции женщины [7, 9, 10].

Сегодня недостаточно исследований, посвященных изучению аспектов НДСТ при беременности, а те, что имеются, освещают лишь некоторые аспекты этой проблемы — в основном пролапс митрального клапана [12]. Вместе с тем, комплексные исследования НДСТ при беременности могут способствовать открытию новых этиопатогенетических возможностей медикаментозной коррекции и профилактики данной патологии [3, 6].

В основе развития ДСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушения фибриллогенеза [17]. Заболевание носит полигенно-мультифакториальный характер, то есть, когда имеют место мутации большого количества генов, а случайная перекombинация аллелей от отца и матери каждый раз приводит к формированию нового уникального генотипа [3, 4, 5, 6].

Дефицит витаминов, макро- и микроэлементов, к примеру, магния, является одной из основных причин, способствующих развитию ДСТ. Значимость магния обусловлена тем, что он является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме. Магний участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обменах, регулирует процессы воспроизведения нуклеиновых кислот, то есть передачу генетической информации, что обретает особую важность на самых ранних сроках беременности.

Снижение уровня магния приводит к повышению тонуса миометрия и преждевременной маточной сократимости. Это объясняется тем, что магний является конкурентным антагонистом кальция благодаря способности блокировать медленные кальциевые каналы, а снижение его внутриклеточной концентрации

сопровождается повышением внутриклеточной концентрации ионов кальция, потенцирующих мышечную сократимость. Кроме способности снижать тонус миометрия, магний оказывает благоприятное воздействие на интенсивность маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока за счет положительного инотропного эффекта на сердечно-сосудистую систему матери в сочетании со спазмолитическим воздействием на сосудистую стенку. Кроме спазмолитического эффекта на сосудистую стенку, магний снижает чувствительность матки к окситоцину. Токолитические свойства магния также реализуются за счет блокирования выработки простагландинсинтетазы, которая участвует в образовании многих простагландинов, в том числе E2 и F2 $\alpha$ , что приводит к уменьшению сократимости миометрия.

Уникальность и многогранность свойств магния и обширный перечень показаний к его использованию в акушерстве побуждают к дальнейшему изучению разнообразных аспектов его действия с оценкой безопасности влияния на плод с позиций доказательной медицины. Накоплен ряд доказательных исследований в области применения препаратов магния в акушерстве и гинекологии для магния оксида в комплексе с пиридоксином (витамин B<sub>6</sub>) [10, 11, 12]. Именно данное химическое соединение магния имеет самое большое количество «элементарного» магния (Mg<sup>2+</sup>), что повышает его биодоступность.

Такая эффективная комбинация характерна для препарата «Доппельгерц® актив Магний B<sub>6</sub>», компании КВАЙССЕР ФАРМА (Германия), содержащего комплекс магния (400 мг) и витамина B<sub>6</sub> (5 мг), а также фолиевую кислоту в дозе 600 мкг, которая в сочетании с витамином B<sub>6</sub> принимает участие в синтезе белка, образовании эритроцитов, а также в переносе кислорода [2].

Витамин B<sub>6</sub>, входящий в состав препарата, на сегодняшний день признан наилучшим «магниефиксатором», поскольку именно витамин B<sub>6</sub> повышает всасывание магния в кишечнике, улучшает его поступление в клетки и накопление в них. Кроме того, доказана способность пиридоксина потенцировать большинство фармакологических эффектов магния. Потребность в витамине B<sub>6</sub> во время беременности возрастает в 2 раза. Витамин B<sub>6</sub> обеспечивает нормальное развитие головного мозга и нервной системы плода. В организме матери



пиридоксин предотвращает нарушения кровоснабжения и развитие гестационной гипертензии, преэклампсии и эклампсии.

Пиридоксин является предшественником фермента глутаматдекарбоксилазы, катализирующей процесс превращения глутамата в ГАМК. При его недостаточности повышается порог возбудимости с развитием судорожных состояний. Таким образом, витамин В<sub>6</sub> в организме беременной играет исключительно важную роль, регулируя процессы торможения в нервной системе. Следует отметить, что противосудорожное действие пиридоксина усиливается в присутствии магния.

Из других полезных свойств пиридоксина следует отметить участие в процессе эритропоэза, что снижает риск развития анемии у беременных. Поскольку достаточное поступление кислорода в ткани и органы плода неразрывно связано с количеством гемоглобина у матери, значение витамина В<sub>6</sub> нельзя недооценивать и в этом плане.

В связи с полигенно-мультифакториальным характером заболевания, затрагивающим все звенья функционирования организма, начиная от генетической предрасположенности, заканчивая сбоями в биохимических процессах со сдвигами нутрициальных факторов, длительное время считалось, что ДСТ в основном проявляется в детском и юношеском возрасте [4, 18, 22]. Однако по мере увеличения интереса к данной проблеме, и накопления исследовательских данных выяснилось, что ДСТ имеет место во всех возрастных группах [14, 23]. В процессе роста и развития организма накапливаются дефекты в системе соединительной ткани: белках внеклеточного матрикса, ферментах, клетках [20]. С учетом полигенности ДСТ, многочисленности структур, вовлеченных в патологический процесс, отмечают, что конкретные клинические проявления ДСТ могут меняться с возрастом. И время появления клинических признаков наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) зависит от закономерностей генной экспрессии, пенетрантности генов и факторов внешней среды. Важно, что чем большее число признаков ДСТ имеется у конкретного индивидуума, чем раньше они проявляются, тем достовернее диагноз ДСТ и хуже прогноз [14].

Учитывая, что НДСТ представляет собой аномалию тканевых структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена и нарушением их соотношения, вызывающую

снижение механической прочности ткани, что потенциально может приводить к нарушению процессов репарации, интерес представляет изучение морфологических иммуногистохимических особенностей миомерия при НДСТ с выявлением возможных морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических предикторов акушерских и перинатальных осложнений.

**Цель** исследования — изучить перспективы и обосновать применение препаратов магния и витамина В<sub>6</sub> у беременных с НДСТ.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 45 беременных женщин с проявлениями НДСТ (I группа), которые были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа — 23 беременные женщины, получавшие лечение препаратом «Доппельгерц® актив Магний В<sub>6</sub>», 2-я подгруппа — 22 беременные женщины, которые не получали препарат «Доппельгерц® актив Магний В<sub>6</sub>». Контрольную (II) группу составили 38 беременных женщин без признаков НДСТ.

Критерии включения: наличие у женщин внешних и висцеральных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, сколиоз, врожденный вывих или дисплазия тазобедренных суставов, спонтанный пневмоторакс, нефроптоз, миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей). Контрольная группа женщин сформирована по условию отсутствия указанных ранее признаков НДСТ.

Обследование пациентов включало общеклинические, лабораторные и инструментальные методы (ультразвуковое исследование — УЗИ, кардиотокографию).

В 1-й подгруппе (n=23) беременные принимали препарат «Доппельгерц® актив Магний В<sub>6</sub>» по 1 таблетке в сутки во время еды, в непрерывном режиме до 32 недель. Контроль проводимой терапии осуществлялся путем трехкратного определения уровня оксипролина и магния в крови беременных.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Статистическая обработка предусматривала установление достоверных различий между

группами обследуемых по всем изучаемым признакам и стандартным критериям.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование выявило полиморфизм клинической симптоматики у беременных с НДСТ. Клиническую картину определяли три синдрома: нейроциркуляторная дистония, сосудистые нарушения и геморрагический синдром. К началу беременности все пациентки с НДСТ страдали синдромом нейроциркуляторной дистонии, в основном преобладало легкое и среднее течение заболевания. Антропометрическое обследование, проведенное в I триместре беременности, показало, что женщины с НДСТ по сравнению с контрольной группой имели достоверно более низкую массу тела, сниженный индекс массы тела и индекс окружности запястья ( $P < 0,01$ ).

Анализ особенностей течения беременности и исхода родов у женщин с НДСТ выявил значительно более высокий удельный вес осложнений для матери и плода. Среди осложнений беременности следует выделить угрозу прерывания беременности в I триместре и во II триместре, а также истмико-цервикальную недостаточность. Среди осложнений заслуживает внимания выявление отслойки хориона, по данным УЗИ, у 4 беременных с НДСТ. В контрольной группе указанные выше осложнения не зарегистрированы. Из заболеваний периода беременности наиболее выделялась анемия в первой половине беременности. Гестоз, как одно из наиболее серьезных осложнений беременности, чаще выявлялся у беременных с НДСТ.

Также до проведенного лечения было субъективное ощущение учащенного или усиленного сердцебиения. До лечения эти симптомы проявлялись у 80% пациенток. Параллельно с этим 68,8% пациенток имели субъективное ощущение болей в области сердца, разнообраз-

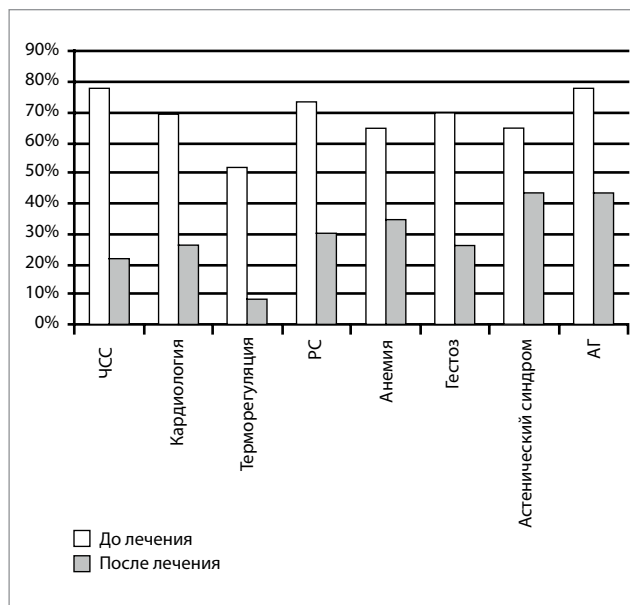


Рис. 1. Динамика изменений клинической симптоматики в процессе лечения беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

ные по характеру (колющие, ноющие, чувство дискомфорта в области сердца), и по локализации (в левой половине грудной клетки, в области верхушки сердца, разлитые).

К числу ведущих клинических проявлений НДСТ принадлежал респираторный синдром, который часто возникал одним из первых. Субъективно он воспринимался как чувство нехватки воздуха у 31 (68,8%) беременных, как одышка при незначительном физическом, эмоциональном напряжении. До проведенного лечения также была характерна выраженная артериальная гипертензия — 75,5%.

У 51% женщин с НДСТ до лечения наблюдались нарушения терморегуляции и теплоотдачи, из них у 10% пациенток имела место повышенная потливость.

Слабость, вялость, общее недомогание, низкая толерантность к физическим и психическим нагрузкам относились к числу характерных проявлений НДСТ у 69% обследованных.

Таблица

Частота осложнений беременности у исследуемых женщин, абс. (%)

Осложнение беременности	I группа (n=45)		II группа (n=38)
	1-я подгруппа (n=23)	2-я подгруппа (n=22)	
Ранний гестоз	6 (26,08)	18 (81,8)	8 (21,05)
Угроза прерывания, I триместр	8 (34,7)	10 (45,4)	5 (13,1)
Отслойка хориона	2 (8,6)	8 (36,3)	—
Угроза прерывания, II триместр	6 (26,08)	12 (54,5)	7 (18,4)
Угроза прерывания, III триместр	—	10 (45,4)	2 (5,2)
Отеки гестационные	10 (43,4)	13 (59)	13 (34,21)
Артериальная гипертензия	5 (21,7)	18 (81,8)	10 (26,3)

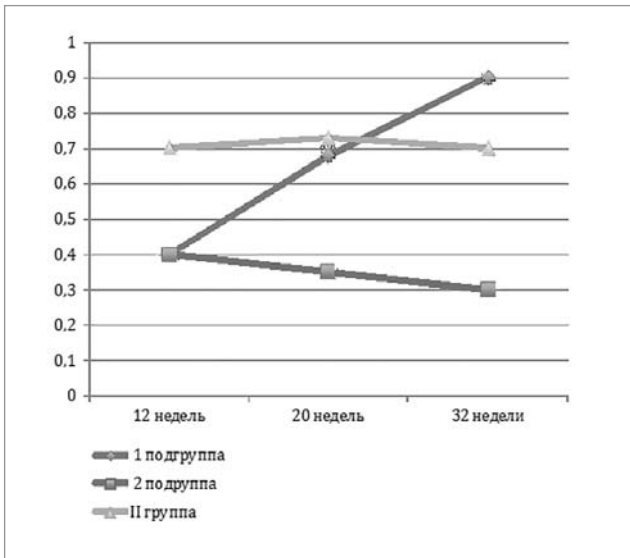


Рис. 2. Уровень магния в крови беременных 12–32 недели при назначении препарата «Доппельгерц® актив Магний В6», ммоль/л

Проведенное этиопатогенетическое лечение привело к субъективному улучшению самочувствия беременных, уменьшению частоты различных жалоб (рис. 1).

В 1-й подгруппе в 2 раза реже отмечался ранний гестоз и угроза прерывания беременности в I триместре, а также в 3 раза реже — отслойка хориона. В этой подгруппе наблюдалось значительное снижение артериальной гипертензии (табл.).

Значимые изменения зарегистрированы при анализе показателей магния в процессе терапии. Прием магния способствовал полной нормализации показателя к 20 неделям и незначительному его превалированию (12,3%) в 32 недели беременности. Уровень магния в крови беременных с НДСТ, не полу-

чавших препараты магния, оставался стабильно на протяжении всей беременности (рис. 2).

Таким образом, НДСТ во время беременности способствует развитию различных патологических состояний организма, которые эффективно корректируются препаратами магния и витамина В<sub>6</sub> («Доппельгерц® актив Магний В6») под контролем уровня магния в крови беременных.

## Выводы

По данным проведенного исследования, прием препаратов магния и витамина В<sub>6</sub> положительно влияет на течение беременности и может существенно улучшить прогноз беременности у женщин с НДСТ. Установлена статистически значимая нормализация лабораторных показателей и клинического течения у группы пациенток, которые принимали препарат «Доппельгерц® актив Магний В6», значительное улучшение субъективной симптоматики в группе пациенток, принимающих препарат «Доппельгерц® актив Магний В6». Получены достоверные данные о снижении рисков угрозы прерывания беременности в I и II триместрах у женщин с НДСТ, что свидетельствует об эффективности данной терапии.

Таким образом, наличие у препарата токолитических, спазмолитических свойств, а также способности повышать устойчивость к стрессу позволяют применять его при гестозах, артериальной гипертензии беременных, угрозе прерывания беременности, отслойке хориона и при других состояниях, которые могут осложнять течение беременности.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Адамян ЛВ, Смольнова ТЮ. (2010). Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии. РМЖ. 6: 41–46.
- Аптека 9—1—1. (2017). Доппельгерц Актив Магний В6 таблетки блистер 30 шт. Режим доступа: <https://apteka911.com.ua/shop/doppelgerts-aktiv-magniy-v6-tabletki-blister-30-sht-p14139>.
- Белозеров ЮМ, Османов ИМ, Магомедова ШМ. (2011). Диагностика и классификация пролапса митрального клапана у детей и подростков. Кардиология. 3: 63–67.
- Верещагина ГН, Висковатых МА, Махмудян ДА и др. (2004). Дисплазия соединительной ткани и формирование артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 4 (2): 86.
- Верещагина ГН, Махмудян ДА. (2008). Почка при системной дисплазии соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2: 87–89.
- Верещагина ГН. (2008). Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению. Методическое пособие для врачей. Москва: Новосибирский государственный медицинский университет: 37.
- Дедова ВО. (2011). Показники пружно-еластичних властивостей судин у хворих на артеріальну гіпертензію з дисплазією сполучної тканини. Актуальні питання медицини і фармації: 13–14.
- Дисплазии соединительной ткани. (2017). МКБ-10. Год утверждения (частота пересмотра): 2017, первый пересмотр.
- Дмитриев АН, Пизова НВ. (2007). Дисплазия соединительной ткани и острые нарушения мозгового кровообращения (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 19: 66–72.
- Дорохова ЛН. (2011). Состояние иммунитета и течение инфекционного процесса у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпесвирусов. Медицинская иммунология. 2: 175–180.
- Земцовский ЭВ, Лобанов МЮ, Давтян КУ. (2009). Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции

- предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Вестник аритмологии. 56: 14—19.
12. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Лулева ЕБ. (2011). Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. Вестник аритмологии. 63: 61—65.
  13. Ильина ИЮ, Доброхотова ЮЭ, Титченко ИП и др. (2009). Варикозное расширение вен малого таза у женщин как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани. Российский вестник акушера-гинеколога. 2: 39—42.
  14. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. (2009). Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: ЭЛБИ: 714.
  15. Крючкова ОН, Лутай ЮА. (2011). Современные методы диагностики и лечения пролапса митрального клапана. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2 (2): 44—47.
  16. Кубышкин ВФ, Захарьян ЕА. (2007). Биохимические, морфологические и доплерометрические критерии дисплазии соединительной ткани при варикозной болезни вен нижних конечностей. Кровообіг та гемостаз. 1: 85—89.
  17. Мартынов АИ, Степура ОБ, Остроумова ОД и др. (1998). Пролапс митрального клапана. Ч. II. Нарушения ритма и психологический статус. Кардиология. 2: 74—79.
  18. Милиця КМ. (2009). Методологія виявлення хворих на дисплазію сполучної тканини серед хворих хірургічного стаціонару, як захід попередження гриж черевної стінки. Український медичний альманах. 3: 103—105.
  19. Мозес ВГ, Мозес КБ. (2006). Клинические проявления системного поражения соединительной ткани у женщин раннего репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза. Бюллетень сибирской медицины. 1: 87—90.
  20. Мутафьян ОА. (2005). Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО: 480.
  21. Нечаева ГИ, Викторова ИА, Дёмина ГИ и др. (2002). Диспластикозависимая и ассоциированная патология почек — один из механизмов формирования артериальной гипертензии при дисплазии соединительной ткани. Сибирский консилиум. 1: 15—18.
  22. Нечаева ГИ, Викторова ИА, Дёмина ГИ и др. (2003). Маркеры патологии брахиоцефальных сосудов при артериальной гипертензии у молодых. В кн.: Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ, 18—20 сентября, 2003 г. Санкт-Петербург: 204—205.
  23. Нечаева ГИ, Викторова ИА, Калинина ИЮ. (2004). Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача. Российский семейный врач. 2 (8): 47—54.
  24. Нечаева ГИ, Конев ВП, Викторова ИА. (2004). Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. Российские медицинские вести. 3 (IX): 25—32.
  25. Нечаева ГИ, Яковлев ВМ, Друк ИВ и др. (2008). Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач. 6: 43—47.

#### Сведения об авторах:

**Товстановская Валентина Александровна** — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 НМУ имени А.А.Богомольца. Адрес: г. Киев, бул. Т. Шевченко, 17.  
**Алаторских А.Е.** — каф. акушерства и гинекологии №1 НМУ имени А.А.Богомольца. Адрес: г. Киев, бул. Т. Шевченко, 17.

Статья поступила в редакцию 18.09.2017 г.

#### ВНИМАНИЕ!

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



Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

## Застосування ентеросорбентів у клініці вагітних високого ризику

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):36-40; doi 10.15574/PP.2018.73.36

Підвищення ефективності лікування природжених вад розвитку, аутоімунних, інфекційно-запальних, онкологічних захворювань дозволило значно збільшити шанси жінок на реалізацію репродуктивної функції. Водночас це призвело до збільшення прийому медикаментів під час вагітності, що істотно підвищує ризик токсичних ускладнень як для самої жінки, так і для плода. На сьогодні доведена ефективність застосування діоксиду кремнію у комплексному лікуванні отруєнь, алергічних реакцій, порушень функцій печінки та нирок, гепатитів, інфекційних захворювань у вагітних. Одним із сучасних ентеросорбентів, що містять діоксид кремнію, є Атоксил. Висока сорбційна активність, відсутність протипоказань і можливість комбінації з іншими лікарськими засобами дозволяють застосовувати препарат в акушерській практиці для досягнення високої ефективності лікування при скороченні його тривалості.

**Ключові слова:** вагітність, медикаментозна навантаження, детоксикація, ентеросорбенти.

### Clinical use of enterosorbents in pregnant women of high risk

Yu. V. Davydova, A. Yu. Lymanska

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

Efficiency improvement of congenital malformations, autoimmune, infectious-inflammatory, oncological diseases treatment allow significantly increasing the chances of women to become pregnant. At the same time, the latter leads to an increase drug intake during pregnancy, significantly increasing the risk of toxic maternal and fetal complications. To date, the efficiency of silicon dioxide administration in the complex treatment for poisoning, allergic reactions, hepatic and renal dysfunctions, hepatitis, infectious diseases in pregnant women has been proved. One of the modern enterosorbents containing silicon dioxide is Atoxil. High sorption activity, absence of contraindications and the possibility of combination with other drugs make it possible to administer the drug in obstetric practice to achieve high treatment efficiency while reducing its duration.

**Key words:** pregnancy, drug load, detoxication, enterosorbents.

### Применение энтеросорбентов в клинике беременных высокого риска

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

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

Повышение эффективности лечения врожденных пороков развития, аутоиммунных, инфекционно-воспалительных, онкологических заболеваний позволило значительно увеличить шансы женщин на реализацию репродуктивной функции. В то же время это привело к увеличению приема медикаментов во время беременности, что существенно повышает риск токсических осложнений как для самой женщины, так и для плода. На сегодня доказана эффективность применения диоксида кремния в комплексном лечении отравлений, аллергических реакций, нарушений функции печени и почек, гепатитов, инфекционных заболеваний у беременных. Одним из современных энтеросорбентов, содержащих диоксид кремния, является Атоксил. Высокая сорбционная активность, отсутствие противопоказаний и возможность комбинации с другими лекарственными средствами позволяют применять препарат в акушерской практике для достижения высокой эффективности лечения при сокращении его длительности.

**Ключевые слова:** беременность, медикаментозная нагрузка, детоксикация, энтеросорбенты.

За останні 50–70 років значно зросла кількість жінок, які належать до групи вагітних високого ризику. Це пояснюється підвищенням ефективності лікування природжених вад серцево-судинної системи, розробкою інноваційних технологій у лікуванні гіпертензивних, ендокринних, аутоімунних, інфекційно-запальних, онкологічних захворювань, які дозволили значно збільшити шанси жінок з даних когорт на реалізацію репродуктивної функції [5].

Водночас застосування новітніх методів лікування жінок з екстрагенітальною патологією призвело до збільшення прийому ними медикаментів під час вагітності, тому що відмова від певних методів лікування може призвести до погіршення стану здоров'я вагітної, а відтак — до зниження шансів плода бути доношеним до повного терміну вагітності.

Рух «демедикалізація народження дитини», започаткований у Канаді, який набув популяр-

ності на межі 20 і 21 сторіччя, не може значно впливати на групу вагітних високого ризику, тому що наявність певної патології у матері потребує більш ретельного лабораторно-інструментального контролю, з одного боку, та модифікації базової терапії — з іншого [7,12].

Звичайно, застосування від одного до трьох медикаментів різних фармакологічних груп двічі-тричі на день спричиняє додаткове навантаження на детоксикуючу функцію печінки та плаценти.

Крім того, у структурі екстрагенітальної патології вагітних значне місце посідають захворювання, в патогенезі яких істотно значення має вплив ендотоксинів. Ендотоксини — речовини низької та середньої молекулярної маси. До них належать сечовина, креатинін, сечова кислота, органічні кислоти, жирні кислоти, холестерин, фосфоліпіди, білірубін, продукти вільнорадикального окислення, проміжні мета-

боліти (аміак, альдегіди, кетони), речовини порушеного метаболізму (спирти, карбонові кислоти), токсичні гази порожнинних середовищ організму (скатол, індол та ін.).

Головним органом, який здійснює детоксикаційну функцію, є печінка. У нормі під час вагітності структура печінки не змінюється, однак може порушуватися функція печінки і жовчовивідних шляхів. Це пов'язано з підвищенням навантаження на печінку під час вагітності у зв'язку з необхідністю знешкодження продуктів життєдіяльності плода, мобілізації енергетичних ресурсів, посилення обмінних процесів. Крім того, починаючи з кінця першого триместру вагітності, значно підвищується вміст гормонів, які метаболізуються та інактивуються печінкою [8,10].

За нормального перебігу вагітності та відсутності порушень у гепатобіліарній системі діяльність печінки повністю забезпечує процеси обміну речовин. Однак при захворюваннях печінки або при ранньому токсикозі компенсаторно-приспосувальні можливості печінки вичерпуються швидше, ніж у невагітних. Нерідко під час вагітності активізуються захворювання гепатобіліарної системи, які раніше мали прихований перебіг.

Частота патології гепатобіліарної системи у вагітних становить близько 3%. Перинатальні втрати при даній патології досягають 20–30%, а у випадках важких дифузних захворювань печінки — значно вищих показників [2,6].

Одним із захворювань, при якому порушується функція печінки, у тому числі детоксикаційна, є холестатичний гепатоз вагітних. Холестатичний гепатоз нерідко ускладнює другу половину вагітності і 5–10-разовим підвищенням рівня трансаміназ, 2–3-разовим збільшенням прямої фракції білірубіну, загальної лужної фосфатази, показників тимолової проби. У 10–30 разів підвищується вміст жовчних кислот (частіше холевої, рідше — хенодезокси-холевої) [3,5,10].

Провідну роль у розвитку холестатичного гепатозу вагітних відіграють генетичні дефекти. Вагітність є провокуючим фактором, що активізує захворювання: значне підвищення продукції статевих гормонів фетоплацентарним комплексом суттєво підсилює екскреторне навантаження на печінку, що у поєднанні з вродженою конституціональною неповноцінністю ферментних систем печінки призводить до маніфестації холестатичного гепатозу вагітних [6,10,11].

Прогноз для матері відносно сприятливий, можливе збільшення частоти післяпологових кровотеч. При повторних вагітностях виникає підвищений ризик утворення каменів у жовчному міхурі. Прогноз для плода: висока ймовірність передчасних пологів (60%), дистресу плода, недоношеності плода, затримки розвитку плода, респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (35%) [9,12].

Слід зазначити, що, окрім печінки, є й інші органи, у яких діють ферменти, здатні метаболізувати ксенобіотики (шлунково-кишковий тракт, нирки, легені, шкіра та мозок).

Понад 30 років тому було показано, що плацента людини також здатна метаболізувати чужорідні хімікати під час вагітності. Необхідно розглянути детоксикаційну функцію плаценти, активність якої захищає плід від токсичних та/або чужорідних сполук, які можуть перешкоджати функціонуванню плаценти на багатьох рівнях, наприклад синтез та вивільнення гормонів і ферментів, транспортування поживних речовин і відходів, імплантація, клітинний ріст та дозрівання, і, нарешті, на термінальній стадії плацентарного життя, на пологах.

Тому будь-який негативний токсичний вплив на плацентарні структури може становити потенційну загрозу функціонуванню плаценти, внаслідок чого можливий розвиток передчасних пологів, природжених вад розвитку або переривання вагітності в найгіршому варіанті. Водночас доведено, що плацента має значну резервну здатність, яка може модулювати деякі з цих токсичних ефектів [8,10].

У плацентарній токсикології існують два основні напрямки дослідження: взаємодія плаценти з ксенобіотиками, вплив ксенобіотиків на плаценту. Найважливішим фактором є те, що плацента діє як двосторонній монітор і регулятор потоку ксенобіотиків. Наприклад, диференційний розподіл транспортерів між материнськими та плодовими сторонами плацентарної мембрани може мати глибокий вплив на поведінку ксенобіотиків при трансплацентарному перенесенні. Однак хімічні сполуки можуть потрапляти до плода, дифундуючи через додаткові ембріональні мембрани (амніохоріон). Таким чином, незважаючи на доведену активність плацентарних ферментів, спрямовану на посилення детоксикаційної функції, слід зазначити, що активація даної функції у напрямку антиксенобіотичної дії може негативно позначитись на її синтезуючій

функції та знизити зворотну детоксикацію з виведенням шлаків від плода [1,2,4].

На окрему увагу заслуговує вплив ліків, які приймає вагітна, на активність плацентарних ферментів. Доведено, що глюкокортикоїдна терапія пригнічує активність ферментів, які метаболізують плацентарні ксенобіотики. Крім того, азидотимідин підвищує активність СYP1A1,  $\beta$ -глюкуронідази, СYP редуктази та глутатіонтрансферази, як у клітинній лінії, так і в первинних експлантатах упродовж усієї вагітності. Фенобарбітал, ефективний печінковий індуктор метаболізму ферментів, не має такого впливу на плацентарну діяльність, загалом, не всі ферментативні дії у плаценті реагують на екзогенні хімічні подразники аналогічно печінковій [5,12].

Одним зі способів вирішення цієї проблеми є запобігання потраплянню ксенобіотиків, екзо- та ендотоксинів до плаценти, тобто призначення ентеросорбентів.

Показання для призначення ентеросорбентів постійно розширюються, зважаючи на їх позитивний вплив при виведенні як екзо-, так і ендотоксинів. Зв'язування сорбентом та елімінація ендотоксинів з кишечника призводить до зменшення метаболічного навантаження на систему детоксикації шляхом корекції обмінних процесів, нівелювання відхилень в імунному статусі організму, поліпшення гуморального середовища, усунення дисбалансу біологічно активних речовин, відновлення цілісності і проникності епітеліальних оболонок.

Таким чином, сорбенти прискорюють виведення метаболітів, полегшують роботу органів детоксикації та екскреції (печінки, нирок, легенів) [4]. У деяких ситуаціях застосування ентеросорбентів дозволяє істотно зменшити лікарське навантаження на хворого і скоротити терміни одужання від гострих захворювань, поліпшити якість життя при хронічній патології.

У дослідженнях останніх років доведено, що діоксид кремнію застосовується в комплексному лікуванні вагітних при отруєнні, метаболічних хворобах, бронхіальній астмі, захворюваннях шкіри, алергічних реакціях різного походження, порушеннях функцій печінки та нирок, гепатитах, різних інфекційних захворюваннях [4,6].

Поєднання хронічної хвороби нирок і вагітності завжди пов'язане з ризиком розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Внаслідок токсичного впливу деяких речовин починають страждати основні складові нефрона, порушу-

ється клубочкова фільтрація і канальцева реабсорбція. Результатом цього є прогресуюче зростання концентрації токсичних середньомолекулярних речовин, які не виводяться із сечею, збільшення розладів гомеостазу та нашарування/прогресування явищ прееклампсії. Значна роль ендотоксикозу полягає у порушенні проникності судинної стінки, виникненні фактично токсичного набряку інтерстицію, затримці рідини в організмі вагітної, появи протеїнурії [7,9].

Хронічні захворювання нирок вимагають тривалої багатокомпонентної медикаментозної терапії, однак слід враховувати, що препарати, які призначаються для лікування даної патології, можуть мати тератогенний і фетотоксичний ефект. Очевидно, що використання ентеросорбентів з метою виведення патологічних продуктів з організму вагітної дозволить скоротити кількість або дози введення препаратів при патології нирок.

Одним з основних напрямків терапії раннього токсикозу вагітних є детоксикація. З огляду на те, що ранній токсикоз виникає у першому триместрі, у періоді органогенезу та хоріогенезу, будь-яке медикаментозне втручання повинне бути суворо регламентованим з огляду на можливість ембріотоксичної дії, тому найбільш безпечним та неінвазивним методом детоксикації є ентеросорбція.

При вагітності часто спостерігаються розлади ферментативної і моторної функцій кишечника з порушеннями процесів перетравлення їжі, дисбактеріоз, що призводить до появи ентерогенних токсинів, які, потрапляючи в кров, посилюють токсикоз, що саме по собі є показанням для ентеросорбції. Однак на рівні кишкових ворсинок відбувається постійний процес фільтрації рідини із судинного русла (до 5–10 л на добу), що складається з усіх компонентів плазми, за винятком білків. Оскільки основні токсичні метаболіти при гестозі середньомолекулярні, то вони мають можливість тимчасово покинути судинне русло і перейти в просвіт кишечника. Якщо ж вони там стикнуться з активованими поверхнями ентеросорбента, то завдяки своїм електрохімічним властивостям (більшість їхніх молекул містять вільні радикали) вони адсорбуються на них і вже не повертаються в циркуляцію у процесі зворотної реабсорбції рідини в кишечнику [5,11,12].

Лікувальна дія ентеросорбції обумовлена прямим та опосередкованим ефектами. Пряма дія сорбентів — це фіксація і виведення із

шлунково-кишкового тракту бактеріальних токсинів, ендогенних продуктів секреції і гідролізу, біологічно активних речовин (нейропептидів, простагландинів, серотоніну, гістаміну), сорбція патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів і вірусів і зв'язування газів. Опосередкована дія — це усунення або послаблення токсико-алергійних реакцій, профілактика ендотоксикозу, зниження метаболічного навантаження на органи екскреції і детоксикації, корекція процесів обміну речовин, відновлення цілісності і проникності слизових оболонок, поліпшення кровопостачання, стимуляція моторики кишечника [3,7].

Ряд досліджень дозволяють вважати застосування ентеросорбентів при багатьох захворюваннях патогенетично обумовленим і дуже важливим, зокрема в умовах посилення резистентності мікробів до антибактеріальних засобів, у тому числі до специфічних бактеріофагів [3,9,10]. Лікувальний ефект сорбенту забезпечується фізико-хімічними властивостями сорбуючої речовини, здатної зв'язувати і виводити з організму токсичні продукти. Вирішальну роль у цьому процесі має пористість, що характеризує наявність пор між зернами, шарами, кристалами.

Сорбенти можуть мати мікропори, мезопори і макропори. Відомо, що вибір сорбенту з різною пористою структурою впливає на адсорбцію тих чи інших токсинів, що визначає терапевтичний ефект препарату. Наприклад, мікропористі сорбенти, які мають потужний адсорбційний потенціал, ефективні при гострих отруєннях, тоді як терапія ендотоксикозів, аутоімунних захворювань повинна бути орієнтована на сорбенти з мезо- і макропористою структурою.

За даними експериментальних досліджень, сорбенти із досить великою поверхнею, яка забезпечується тонкими порами, здатні миттєво зрушити рівновагу в той чи інший бік [3,9,10]. Внаслідок цього, а також певних обмежень у застосуванні, препарати активованого вугілля втратили своє значення у широкій медичній практиці.

Поряд з текстурою сорбентів, велику роль у сорбції грає хімічна природа поверхні, відповідно до якої сорбенти бувають вугільними, силікагелями (кремнійорганічними), алюмосилікатами, харчовими волокнами, а також композиційними речовинами [1,2].

Одним із сучасних ентеросорбентів, що містять діоксид кремнію, є препарат «Атоксіл»,

який має високу поглинаючу ємність, не руйнується в шлунково-кишковому тракті і здатний зв'язувати екзо- й ендогенні речовини, що входять до складу хімусу і виділяються в порожнину шлунково-кишкового тракту через його стінки шляхом ад- та абсорбції, іонообміну або комплексоутворення. Атоксіл має ряд позитивних фармакологічних ефектів порівняно з іншими групами сорбентів: велику сорбційну ємність щодо мікроорганізмів і бактеріальних токсинів, можливість прийому помірних терапевтичних доз завдяки збільшеній площі їх активної поверхні, підвищену швидкість зв'язування бактерій та їхніх токсинів, що обумовлює швидкий терапевтичний ефект. До переваг препарату квазівисокодисперсного діоксиду належить і те, що його застосування не збільшує частота запорів. Також слід зазначити нетоксичність, гіпоалергенність і селективну дію, що дозволяє мінімізувати втрати корисних мікронутрієнтів [1,2,6,9].

Розглядаючи питання застосування Атоксілу при інфекційно-запальних процесах, слід зазначити, що, за даними бактеріологічних досліджень, утворення аглютинатів мікробних клітин і частинок діоксиду кремнію супроводжується міцним зв'язуванням мікроорганізмів. Так, фільтрування суміші сорбенту з мікробами не дозволяє виявити в фільтраті кишкові палички, хоча цей фільтр пропускає частки діоксиду кремнію і мікроорганізму окремо. Механізм аглютинуючої дії препарату «Атоксіл» обумовлений високою спорідненістю поверхні діоксиду кремнію до білків, що дає підставу вважати структурами, відповідальними за взаємодію, білки-адгезини фімбрії.

На даний час, у зв'язку зі збільшенням частоти поєднаної хронічної патології внутрішніх органів і хронічних інфекційних захворювань у вагітних, їх лікування включає антибактеріальні препарати в комплексі з іншими групами медикаментів, що істотно підвищує ймовірність ускладнень, у тому числі з боку печінки з можливістю формування токсичних гепатитів.

У таких випадках абсолютно доцільною є розробка раціональних підходів до попередження токсичних уражень печінки з використанням препаратів, що не метаболізуються в її паренхіми і, відтак, не чинять шкідливої дії.

Висока сорбційна активність препарату «Атоксіл», простота застосування, відсутність протипоказань і можливість комбінації з іншими лікарськими засобами дозволяють застосувати його в акушерській практиці для досяг-



нення високої ефективності лікування при скороченні його тривалості [12,13].

Не слід також забувати, що ентеросорбенти здатні виводити патологічні продукти екзогенно-

го походження, інкорпоровані як в процесі трудової діяльності на шкідливих виробництвах, так і в результаті проживання на забруднених територіях, що є актуальним для нашої країни.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Палій ІГ, Резніченко ІГ. (2008). Сучасний погляд на проблему ентеросорбції: вибір оптимального препарату. Ліки України. 6 (122):43—46.
2. Чуйко АА, Тертых ВА, Лобанов ВВ и др. (2003). Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. Под ред. А.А. Чуйко. Нац. акад. наук Украины, Ин-т химии поверхности. Киев: Наукова думка: 175—178.
3. Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. (2003). Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. J Infect Dis. 188(4):608—616.
4. Abrahams VM, Bole-Aldo P, Kim YM, Straszewski-Chavez SL, Chaiworapongsa T, Romero R, Mor G. (2004). Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs. J Immunol. 173(7):4286—4296.
5. Cardenas I, Mor G, Aldo P, Lang SM, Stabach P, Sharp A, Romero R, Mazaki-Tovi S, Gervasi M, Means RE. (2011). Placental viral infection sensitizes to endotoxin-induced pre-term labor: A double hit hypothesis. Am J Reprod Immunol. 65(2):110—117.
6. Chen H, Yuan L, Tan J et al. (2008). Severe liver disease in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 101(3):277—280.
7. Collier AC, Ganley NA, Tingle MD, Blumenstein M, Marvin KW, Paxton JW, Mitchell MD, Keelan JA. (2002). UDP-glucuronyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. Biochem Pharmacol. 63:409—419.
8. Evseenko D, Paxton JW, Keelan JA. (2006). Active transport across the human placenta: impact on drug efficacy and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2:51—69.
9. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. (2005). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology. 42(6):1399—1405.
10. Hay JE. (2008). Liver disease in pregnancy. Hepatology. 47(3):1676—79.
11. Iyengar GV, Rapp A. (2001). Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. Sci Total Environ. 280:221—238.
12. Robbins JR, Skrzypczynska KM, Zeldovich VB, Kapidzic M, Bakardjiev AI. (2010). Placental syncytiotrophoblast constitutes a major barrier to vertical transmission of *Listeria monocytogenes*. PLoS Pathog. 6(1):e1000732.
13. Su GL. (2008). Pregnancy and liver disease. Curr Gastroenterol Rep. 10(1):1521—27.

## Сведения об авторах:

**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.

**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.

Статья поступила в редакцию 7.09.2017 г.

УДК 618.396.25

О.В. Булавенко, А.В. Вознюк, Н.В. Титаренко, І.Л. Кукуруза

## Інтерлейкін 6 та інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності як предиктори передчасних пологів у жінок із багатопліддям

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):41-47; doi 10.15574/PP.2018.73.41

**Мета** — визначити діагностичну цінність інтерлейкіну 6 та інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності як предикторів передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю.

**Пацієнти та методи.** У 78 жінок із багатоплодовою вагітністю у терміні 24–33 тижні проаналізовано дані анамнезу, вихідного стану здоров'я, особливостей перебігу вагітності та інших характеристик. З них 25 вагітних народили до 34 тижнів гестації, 53 вагітні — після 34 тижнів. Для прогнозування передчасних пологів застосовано модифіковану модель прогнозування ризику передчасних пологів у жінок із багатопліддям та визначення інтерлейкіну 6 у цервікальному слизу.

**Результати.** За допомогою ROC-аналізу розраховано порогове значення для запропонованого нами інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності на рівні  $\geq -2,14$  балу (чутливість — 64%, специфічність — 81,1%), для інтерлейкіну 6 у цервікальному слизу —  $\geq 41,65$  пг/мл (чутливість — 84%, специфічність — 71,1%).

**Висновки.** З високою чутливістю та специфічністю прогнозувати передчасні пологи в жінок із багатоплодовою вагітністю дає змогу комплексна оцінка запропонованого нами інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності та концентрації інтерлейкіну 6 у цервікальному слизу. Комплексне визначення індексу  $\geq -2,14$  балу та концентрації інтерлейкіну 6 у цервікальному слизу  $\geq 41,65$  пг/мл прогнозує передчасні пологи в жінок із багатопліддям із негативною прогностичною цінністю 90,4% та чутливістю 80%.

**Ключові слова:** багатоплодова вагітність, передчасні пологи, інтерлейкін 6, модель логістичної регресії.

### Interleukin 6 and integrated index of anamnesis, initial health status and gestation course as predictors of preterm delivery in women with multiple gestation

O.V. Bulavenko, A.V. Vozniuk, N.V. Tytarenko, I.L. Kukuruza

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Objective** — to identify diagnostic value of interleukin 6 and an integrated index of the anamnesis, initial health status and gestation course as predictors of preterm delivery in women with multiple gestation.

**Material and methods.** The analysis of anamnesis, initial health status, course of gestation and other characteristics of 78 women with multiple gestation was performed. Out of those women, in 25 pregnant there was preterm delivery before 34 weeks of gestation and in 53 cases — after 34 weeks. To predict the preterm delivery, a modified predicting model of the preterm delivery risk in women with multiple gestation as well as the interleukin 6 level in cervical mucus were used.

**Results.** Using ROC-analysis the threshold values were calculated, which were as follows: for the proposed integrated index of the anamnesis, initial health status and gestation course, it made up  $\geq -2.14$  points (sensitivity — 64%, specificity — 81.1%), and the threshold value for cervical interleukin 6 was  $\geq 41.65$  pg/mL (sensitivity — 84%, specificity — 71.1%).

**Conclusions.** The comprehensive evaluation of the proposed integrated index of anamnesis, initial health status, gestation course and interleukin 6 concentration in cervical mucus allows predicting with high sensitivity and specificity preterm delivery in women with multiple gestation. The overall determination of the index with  $\geq -2.14$  points and interleukin 6 concentration in cervical mucus of  $\geq 41.65$  pg/mL predicts preterm delivery in women with multiple gestation with negative predictive value of 90.4% and sensitivity of 80%.

**Key words:** multiple gestation, preterm delivery, interleukin 6, model of logistic regression.

### Інтерлейкін 6 и інтегративный индекс анамнеза, исходного состояния здоровья, течения беременности как предикторы преждевременных родов у женщин с многоплодием

O.V. Булавенко, А.В., Вознюк, Н.В. Титаренко, І.Л. Кукуруза

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

**Цель** — определить диагностическую ценность интерлейкина 6 и интегративного индекса анамнеза, исходного состояния здоровья, течения беременности как предикторов преждевременных родов у женщин с многоплодной беременностью.

**Пациенты и методы.** У 78 женщин с многоплодной беременностью в сроке 24–33 недели проанализированы данные анамнеза, исходного состояния здоровья, особенностей течения беременности и других характеристик. Из них 25 беременных родили до 34 недель гестации, 53 беременные — после 34 недель. Для прогнозирования преждевременных родов использована модифицированная модель прогнозирования риска преждевременных родов у женщин с многоплодием и определения интерлейкина 6 в цервикальной слизи.

**Результаты.** С помощью ROC-анализа рассчитано пороговое значение для предложенного нами интегративного индекса анамнеза, исходного состояния здоровья, течения беременности на уровне  $\geq -2,14$  балла (чувствительность — 64%, специфичность — 81,1%), для интерлейкина 6 в цервикальной слизи  $\geq 41,65$  пг/мл (чувствительность — 84%, специфичность — 71,1%).

**Выводы.** С высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать преждевременные роды у женщин с многоплодной беременностью позволяет комплексная оценка предложенного нами интегративного индекса анамнеза, исходного состояния здоровья, течения беременности и концентрации интерлейкина 6 в цервикальной слизи. Комплексное определение индекса  $\geq -2,14$  балла и концентрации интерлейкина 6 в цервикальной слизи  $\geq 41,65$  пг/мл прогнозирует преждевременные роды у женщин с многоплодием с отрицательной прогностической ценностью 90,4% и чувствительностью 80%.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, преждевременные роды, интерлейкин 6, модель логистической регрессии.

## Вступ

Передчасні пологи при багатоплодовій вагітності — одна з найважливіших проблем сучасного акушерства, оскільки упродовж багатьох років залишається провідною причиною перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації новонароджених [2, 15]. Зокрема, на частку недоношених дітей припадає 60–70% ранньої неонатальної смертності, а мертвонароджуваність при передчасних пологах перевищує цей показник при термінових пологах у 8–13 разів [3].

Частота передчасних пологів у світі оцінюється у 15 млн, що становить 11,1% від усіх випадків живонародження [5]. Частота передчасних пологів при багатоплідді в 3,5 разу перевищує таку при одноплодовій вагітності. Близько 40% багатоплодових вагітностей завершуються пологами до 37 тижнів гестації, а серед пологів до 32 тижнів 25% становлять багатоплідні пологи [7, 14].

На теперішній час нагально постає питання пошуку та вивчення значущості нових предикторів передчасних пологів, які дали б змогу оптимізувати алгоритми стратифікації ризику та розширили можливості профілактичної інтервенції для зниження частоти дихальних розладів та інших ускладнень у передчасно народжених дітей. Крім цього, не викликає сумнівів, що максимальне пролонгування вагітності є найважливішою умовою зниження перинатальної захворюваності та смертності у цього контингенту пацієнток.

Зважаючи на це у світі вивчається діагностична цінність як окремих, так і інтегрованих клінічних, лабораторних, інструментальних предикторів імовірності розвитку передчасних пологів при багатоплодовій вагітності. Як спосіб прогнозування ризику передчасних пологів були спроби розробити шкали ризику та математичні прогностичні моделі. Так, запропоновано декілька моделей прогнозування, включаючи такі змінні, як вік, антропометрія, дані анамнезу, особливості перебігу вагітності, маркери на ранніх термінах вагітності та біологічні маркери для прогнозування ризику передчасних пологів [4, 9, 11]. Нами

виконано дослідження, в якому оцінено дані анамнезу, вихідного стану здоров'я, особливостей перебігу вагітності та інших характеристик вагітних. Отримані дані дали змогу розробити модель прогнозування для скринінгу можливості передчасних пологів у популяції жінок із багатоплодовою вагітністю [1].

З прогностичною метою застосовуються такі маркери: гістохімічні (фетальний фібронектин, фосфорильованого протеїну-1 у цервікальному секреті, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1), ін.), біологічні (довжина шийки матки), гормональні (плацентарний кортикотропін релізінг-гормон, рівень естрогенів), інфекційні, імунологічні (рівні різноманітних цитокінів у крові, навколоплідних водах, цервікальному слизу). На жаль, більшість із цих маркерів не мають ні достатньої чутливості, ні достатньої специфічності.

Один із таких найбільш досліджених імунологічних предикторів передчасних пологів — інтерлейкін 6 (ІЛ-6). Цитокіни можуть бути етіологічним чинником передчасних пологів через їхній вплив на синтез і секрецію простагландинів [8]. У ряді досліджень встановлено збільшення концентрації певних ІЛ-6 у сироватці та амніотичній рідині у пацієнток із передчасними пологами [6, 10, 13]. У деяких дослідженнях, в яких виявляли ІЛ-6 у цервікальному слизу, продемонстрували зв'язок ІЛ-6 із ризиком розвитку передчасних пологів до 34 тижнів гестації, зокрема, при прогнозуванні передчасних пологів у найближчі 7 діб [8, 12], однак їх результати не дали однозначної відповіді на це запитання, що вказує на необхідність подальшого вивчення зазначеної проблеми.

**Мета** дослідження — визначити діагностичну цінність ІЛ-6 та інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності як предикторів передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю.

## Матеріали та методи дослідження

Одноцентрове крос-секційне дослідження — фрагмент комплексної науково-дослідної

Таблиця 1  
Деякі характеристики досліджуваних вагітних (n=78)

Показник	M±σ (розкид значень)
Вік, роки	28,12±5,26 (18–39)
Індекс маси тіла	29,75±10,14 (21–45)
Термін гестації на момент дослідження, тижні	24,41±3,53 (24–33)
Довжина шийки матки на момент рандомізації, см	25,54±3,49 (20–28)
	Абс. (%)
Акушерський анамнез	
Жінки, які народжують уперше	43 (55,1)
Жінки, які народжують повторно	35 (44,9)
3 пологами до 37 тижнів	12 (15,4)
3 пологами ≥37 тижнів	66 (84,6)
Тютюнокуріння під час вагітності, абс. (%)	13 (16,7)

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

теми кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Встановлення факторів ризику, діагностичних критеріїв, особливостей клінічного перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер державної реєстрації – 0115U005818). Проаналізовано дані обстеження 78 вагітних із багатоплодовою вагітністю від 18 до 39 років (у середньому – 28,12±5,26 року). Середня тривалість багатоплодової вагітності становила 34,9±3,94 тижня (мінімальна – 25 тижнів, максимальна – 38 тижнів). Основні клініко-демографічні характеристики вагітних, включених у дослідження, наведено в таблиці 1.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено комісією з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Від усіх вагітних отримано поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення до другого етапу когортного дослідження: багатоплодова вагітність у терміні 24–33 тижні, відсутність клінічних ознак передчасних пологів та передчасного розриву плідних оболонок, інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: одноплодова вагітність, термін вагітності <24 або >33 тижнів, вроджені аномалії плода, передлежання плаценти, кров'янисті виділення зі статевих шляхів, патологія шийки матки, запальні захворювання жіночих статевих органів, затримка внутрішньоутробного розвитку одного/двох плодів, дистрес плода(ів), преєклампсія, передчасний розрив плідних оболонок, клінічні ознаки неминучих передчасних пологів.

До числа досліджуваних параметрів віднесено анамнестичні дані про перенесені та супутні екстрагенітальні та гінекологічні захворювання, репродуктивний та акушерський анамнез, особливості перебігу даної вагітності тощо. Усім пацієнткам проведено антропометричні, загальноклінічні, лабораторні та інструментальні обстеження.

Для визначення ризику передчасних пологів використано розроблену нами модифіковану модель прогнозування ризику спонтанних передчасних пологів у жінок із багатопліддям [1].

Розрахунок інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності проведено за формулою, яка відображає математичний зв'язок між залежною (передчасні пологи) та

Таблиця 2  
Порівняльна характеристика предикторів передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю

Нозологічна одиниця	Передчасні пологи (n=25)	Термінові пологи (n=53)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)	χ <sup>2</sup>
	абс. (%)	абс. (%)		
Передчасні пологи в анамнезі	5 (20,0)	2 (3,8)*	6,38 [1,14–35,58]	5,48
Бактеріальний вагіноз	7 (28,0)	5 (9,4)*	3,73 [1,05–13,28]	4,5
Інфекції сечових шляхів	6 (24,0)	2 (3,8)*	8,05 [1,49–43,41]	7,55
Безсимптомна бактеріурія	4 (16,0)	1 (1,9) *	9,91 [1,05–93,88]	5,64
Загроза переривання вагітності	2 (8,0)	2 (3,8)	2,22 [0,29–16,73]	0,62
Шийка матки ≤25 мм	13 (52,0)	10 (18,9) *	4,66 [1,64–13,23]	8,97

Примітка. \* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з основною групою p<0,05.



незалежними (обраними в процесі мультиваріантного регресійного аналізу) предикторами [1]:

$$Y = -2,737 + 1,468 \cdot X_1 + 1,188 \cdot X_2 + 1,218 \cdot X_3 + 1,598 \cdot X_4 + 2,058 \cdot X_5 + 1,999 \cdot X_6,$$

- де  $X_1$  – передчасні пологи в анамнезі,
- $X_2$  – бактеріальний вагіноз,
- $X_3$  – вкорочення шийки матки,
- $X_4$  – загроза переривання вагітності,
- $X_5$  – безсимптомна бактеріурія,
- $X_6$  – інфекції сечових шляхів.

Рівні ІЛ-6 визначено в цервікальному слизу за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартного комерційного набору реактивів «ІЛ-6 ELISA» («Diacclone», Франція) згідно з інструкціями фірми-виробника. При статистичній обробці значення цитокінів, що виходили за нижню межу чутливості методу (<2 пкг/мл), приймалися за 1 пкг/мл.

Ультразвукове дослідження шийки матки виконано в терміні вагітності 16–18, 19–21, 22–24, 25–27, 28–30, 31–33, 34–36, 37 і більше тижнів. Обстеження проведено в положенні жінки на спині із зігнутими колінами під час спорожнення сечового міхура. При трансвагінальній ехографії виміряно довжину шийки матки, стан внутрішнього зів'язу та цервікального каналу.

Статистичну обробку отриманих даних виконано в статистичному пакеті «SPSS 20» (SPSS Inc.) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів, а порівняння частот дискретних ознак проведено за таблицями спряженості із застосуванням критерію  $\chi^2$ .

Діагностичну цінність визначено за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operating Character-

istic) із побудовою відповідних характеристичних кривих і з розрахунком площі під кривими (Area Under the Curve – AUROC), за показником якої оцінено якість моделі. З урахуванням оптимальних порогових значень (точка розподілу – cut-off point) розраховано чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичну цінність.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Спонтанні передчасні пологи відбулися у 25 жінок із багатоплодовою вагітністю, що становило 32,1%, в терміні гестації від до 34 тижнів, пологи в доношеному терміні вагітності до 37 тижнів відбулися в решти 53 (67,9%) жінок.

Під час аналізу виявлено багато факторів ризику передчасних пологів в обстежених

Таблиця 3

**Показники інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності та інтерлейкіну 6 у цервікальному слизу в групах порівняння**

Показник	Передчасні пологи (n=25)	Термінові пологи (n=53)	p
	M±σ	M±σ	
Інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності	-0,98±2,03	-2,29±1,14	<0,001
Рівень ІЛ-6 у цервікальному слизу, пкг/мл	80,35±40,66	34,78±17,21	<0,001

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

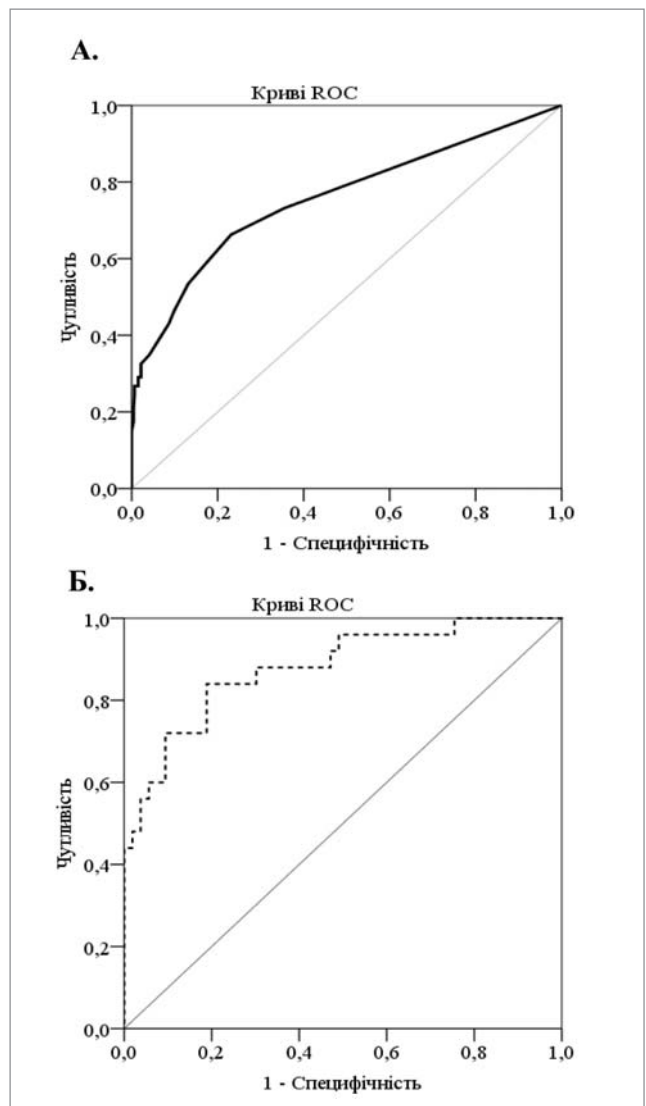


Рис. 1. AUROC для прогнозування ризику передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю залежно від інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності (А) та інтерлейкіну 6 у цервікальному слизу (Б)

Таблиця 4

Операційні характеристики діагностичної ефективності інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності та інтерлейкіну 6 у цервікальному слизу як предикторів передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю

Показник	Порогове значення	Чутливість, %	Специфічність, %	Цінність позитивного прогнозу, %	Цінність негативного прогнозу, %
Інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності	$\geq -2,14$	64	81,1	61,5	82,7
ІЛ-6 у цервікальному слизу	$\geq 41,65$ пг/мл	84	71,7	58,3	90,5

вагітних (табл. 2). Передчасні пологи в анамнезі зустрічалися у 20% жінок із передчасними пологами та у 3,8% пацієнток із терміновими пологами ( $p=0,019$ ), бактеріальний вагіноз – відповідно у 28% та 9,4% вагітних ( $p=0,033$ ), інфекції сечових шляхів – у 24% та 3,8% вагітних ( $p=0,006$ ), безсимптомна бактеріурія – у 16% та 1,9% вагітних ( $p=0,018$ ), загроза переривання вагітності – у 8% та 3,8% вагітних ( $p=0,43$ ), вкорочення шийки матки  $\leq 25$  мм – у 52% та 18,9% вагітних ( $p=0,003$ ).

З'ясовано, що в пацієнток із передчасними пологами виявляються достовірно вищі показники як концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизу ( $p<0,001$ ), так і інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності, що є розрахунковим значення роз-

робленої математичної моделі прогнозування передчасних пологів [1] ( $p<0,001$ ) (табл. 3).

Для визначення діагностичної цінності інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності та ІЛ-6 у цервікальному слизу як предикторів передчасних пологів у жінок із багатопліддям нами проведено ROC-аналіз і встановлено середню якість цих двох прогностичних факторів ( $p<0,01$ ). Оптимальна точка відсічки (cut-off value) для прогнозування передчасних пологів у жінок із багатопліддям обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, відповідала для інтегративного індексу  $\geq -2,14$  балу, для ІЛ-6  $\geq 41,65$  пг/мл. Встановлено, що площа під кривою (AUROC) становила 0,756 для інтегративного індексу (рис. 1-А) та 0,879 для ІЛ-6 (рис. 1-Б), що свідчить про добру прогностичну обох досліджуваних предикторів.

З аналізу різних операційних характеристик (табл. 4) діагностичної ефективності аналізованих показників визначено, що інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності є високоспецифічним (81,1%), тоді як концентрація ІЛ-6 у цервікальному слизу має високу чутливість (84%) і негативну прогностичну цінність (90,5%), у зв'язку з чим останній можна використовувати як метод скринінгу.

Однофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що значення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності  $\geq -2,14$  балу асоціювався з вищою в 7,64 рази (95% ДІ: [2,63–22,24];  $p<0,001$ ) імовірністю розвитку спонтанних передчасних пологів у жінок із багатопліддям, а рівень ІЛ-6  $\geq 41,65$  пг/мл у цервікальному слизу 13,3 рази (95% ДІ: [3,91–45,27];  $p<0,001$ ).

Таким чином, аналізовані показники мали протилежні операційні характеристики. Отже,

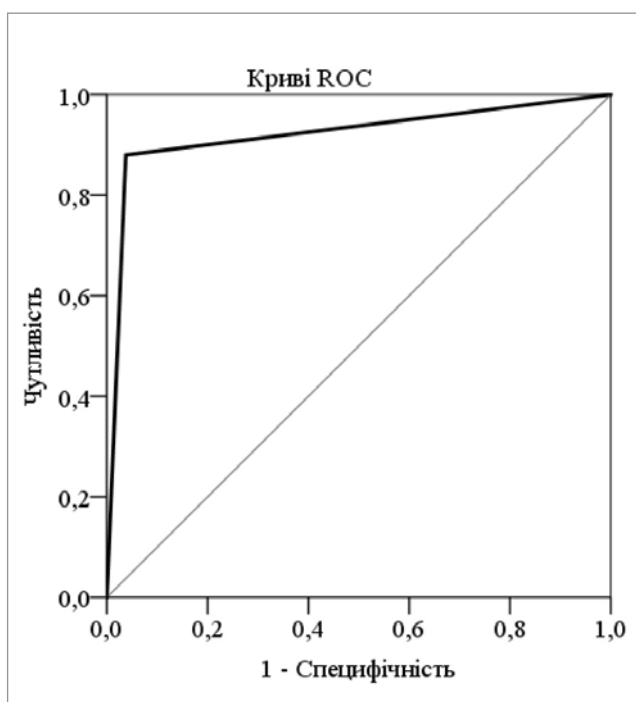


Рис. 2. AUROC для прогнозування ризику передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю залежно від комбінації концентрації інтерлейкіну 6 у цервікальному слизу та значення прогностичної моделі

ми припустили, що при використанні обох предикторів недоліки цих методик, можливо, будуть нівельовані, що дасть змогу збільшити чутливість і специфічність прогнозу.

Мультиваріантний аналіз комбінації концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизу та показника прогностичної моделі показав, що в пацієнок із ІЛ-6 у цервікальному слизу  $\geq 41,65$  пг/мл та показником моделі  $\geq -2,14$  балу передчасні пологи відмічалися у 20 з 25 випадків (СШ 31,33; 95% ДІ: [8,57–114,6];  $p < 0,001$ ). Розрахована AUROC становила 0,921 з 95% ДІ 0,841–0,998, що вказує на те, що комбінація двох тестів є предиктором, який правильно виділив вагітних, у яких будуть передчасні пологи (рис. 2).

Комплексна оцінка цих двох показників мала чутливість 80% та специфічність 88,7% для прогнозування передчасних пологів у жінок із багатопліддям, а також дала змогу збільшити позитивну та негативну прогностичну цінність прогнозу до 76,9% та 90,4% відповідно.

Отримані нами дані не суперечать результатам більшості інших досліджень, в яких повідомляється про збільшення концентрації певних ІЛ-6 у сироватці крові, амніотичній рідині та цервікальному слизу в пацієнок із ризиком розвитку передчасних пологів [6, 8, 10, 12, 13]. Оскільки діагностична ефективність ІЛ-6 та запропонованого нами інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я,

перебігу вагітності виявилася недостатньо високою, ми вважаємо, що комплексне використання цих показників є перспективним для прогнозування ранніх передчасних пологів у жінок із багатопліддям. Збільшення специфічності до 88,7% та позитивної прогностичної цінності прогнозу до 76,9% підтверджують це твердження.

## Висновки

Запропонований нами інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності є високоспецифічним, але низькочутливим предиктором передчасних пологів: значення цього індексу  $\geq -2,14$  балу дає змогу з чутливістю 64% та специфічністю 81,1% прогнозувати передчасні пологи в жінок із багатоплодовою вагітністю.

З високою чутливістю та специфічністю прогнозувати передчасні пологи в жінок із багатоплодовою вагітністю дозволяє комплексна оцінка запропонованого нами інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності та концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизу. Комплексне визначення індексу  $\geq -2,14$  балу та концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизу  $\geq 41,65$  пг/мл прогнозує передчасні пологи в жінок із багатопліддям із негативною прогностичною цінністю 90,4% та чутливістю 80%.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

- Булавенко ОВ, Вознюк АВ. (2017). Прогнозування ризику виникнення передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю в популяційній когорті Вінницької області в залежності від вихідного стану здоров'я та перебігу вагітності. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 28: 123–127.
- Савельева ГМ, Шалина РИ, Курцер МА, Клименко ПА, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Плеханова ЕР, Выхристюк ЮВ, Лебедев ЕВ. (2012). Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*. 2: 4–10.
- Agarwal P, Sriram B, Lim SB, Tin AS, Tin AS, Rajadurai VS. (2013). Borderline viability — neonatal outcomes of infants in Singapore over a period of 18 years (1990–2007). *Ann. Acad. Med. Singapore*. 42 (7): 328–337.
- Bastek JA, Sammel MD, Srinivas SK, McShea MA, Foreman MN, Elovitz MA, Metlay JP. (2012). Clinical prediction rules for preterm birth in patients presenting with preterm labor. *Obstet. Gynecol*. 119 (6): 1119–1128.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 379: 2162–2167.
- Chaemsaitong P, Romero R, Docheva N, Chaiyasit N, Bhatti G, Pacora P, Hassan SS, Yeo L, Erez O. (2018). Comparison of rapid MMP-8 and interleukin-6 point-of-care tests to identify intra-amniotic inflammation/infection and impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 31 (2): 228–244.
- Dolgun ZN, Inan C, Altintas AS, Okten SB, Sayin NC. (2016). Preterm birth in twin pregnancies: Clinical outcomes and predictive parameters. *Pak. J. Med Sci*. 32 (4): 922–996.
- Hadzi Lega M, Daneva Markova A, Stefanovic M, Tanturovski M. (2015). Interleukin 6 and fetal fibronectin as a predictors of preterm delivery in symptomatic patients. *Bosn J Basic Med Sci*. 15 (1): 51–56.
- Kazemier BM, Buijs PE, Mignini L, Limpens J, de Groot CJ, Mol BW; EBM CONNECT. (2014). Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG*. 121 (10): 1197–1208.

10. Liu Y, Liu Y, Zhang R, Zhu L, Feng Z. (2017). Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis. *Ann Med.* 49 (1): 1–10.
11. Mailath-Pokorny M, Polteraer S, Kohl M, Kueronyai V, Worda K, Heinze G, Langer M. (2015). Individualized assessment of preterm birth risk using two modified prediction models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 185: 42–48.
12. Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Pliskova L, Jacobsson B, Kacerovsky M. (2018). Cervical fluid interleukin 6 and intra-amniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 31 (7): 827–836.
13. Oz M, Polat B, Ozgu E, Seckin KD, Tasin C, Danisman N. (2015). Interleukin-6 and C-reactive protein levels in the amniotic fluid as indicators of preterm delivery in Turkish women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 42 (6): 801–804.
14. Pakrashi T, Defranco EA. (2013). The relative proportion of preterm births complicated by premature rupture of membranes in multifetal gestations: a population-based study. *Am J Perinatol.* 30 (1): 69–74.
15. Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betran AP, Widmer M, Souza JP, Merialdi M. (2013). Maternal and Perinatal Outcomes of Twin Pregnancy in 23 Low- and Middle-Income Countries. *PLoS One.* 8 (8): e70549.

### Сведения об авторах:

**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.

**Вознюк Андрей Викторович** — аспирант каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

**Титаренко Наталья Васильевна** — к.мед.н., ассистент каф. анестезиологии и интенсивной терапии Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

**Кукуруза Инна Леонидовна** — к.мед.н., ассистент каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Статья поступила в редакцию 2.09.2017 г.

## Шановні колеги!

20-21 сентября 2018 года



К 90-летию  
г. Киев акад. Грищенко В.И.  
Пленум ААГУ и научно-практическая конференция с международно-участием  
«Репродуктивное здоровье в Украине: тенденции, достижения, вызовы и приоритеты»

ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» повідомляє, що **20–21 вересня 2018 року в м. Києві** планується проведення **Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (до 90-річчя академіка Грищенко В.І.)**.

Захід внесено в «Реєстр з'їзді, конгресів, симпозіумів та науково — практичних конференцій, які проводитимуться у 2018 р.», затверджений МОЗ та НАМН України.

Організаторами заходу є: Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шурика та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». В рамках конференції будуть представлені доповіді провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців в галузі акушерства та гінекології.

Плануються до розгляду наступні питання:

- досягнення та проблеми репродуктивної медицини;
- проблемні питання акушерства в Україні в сучасних умовах;
- аналіз материнської смертності та шляхи її зниження;
- перинатальна медицина та медицина плода;
- досягнення та проблеми гінекології;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: сучасні підходи до діагностики та надання допомоги;
- сучасні аспекти екстрагенітальної патології;
- інтенсивна терапія та анестезіологія в акушерсько-гінекологічній практиці;
- інноваційні хірургічні технології в гінекологічній клініці;
- проблемні питання онкогінекології;
- жіноче здоров'я у різному віці;
- проблеми організації, навчання, підвищення кваліфікації, міждисциплінарної взаємодії в акушерстві та гінекології.

Детальна інформація: [http://www.aagu.com.ua/ru/news/conference\\_20-21.09.18.php](http://www.aagu.com.ua/ru/news/conference_20-21.09.18.php)



А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник, Ю.В. Давидова

## Ефективність діагностики і лікування пневмонії у вагітних згідно із сучасними європейськими та національними рекомендаціями

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):48-52; doi 10.15574/PP.2018.73.48

**Мета роботи** — визначити ефективність препарату «Азакс» («Нобель») у лікуванні пневмонії у вагітних на тлі екстрагенітальної патології.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням знаходилися 8 вагітних з негоспітальною пневмонією: 4 легкого і 4 — середнього ступеня важкості. 5 (41,6%) жінок мали вроджені вади серця, 3 (25%) — гіпертонічну хворобу I ступеня, 4 (33,3) жінки мали вади серця ревматичного походження. В усіх випадках пневмонія була асоційована з попередньо перенесеною гострою вірусною інфекцією. Вагітні, які мали легкий перебіг пневмонії, отримували препарат Азакс у якості монотерапії по 500 мг один раз на день 5 днів, а лікування вагітних з перебігом пневмонії середнього ступеня важкості проводилось комплексно (амоксцилін з клавулановою кислотою внутрішньовенно та азитроміцин (Азакс) перорально) протягом 10 днів.

**Результати.** За результатами лікування вагітних було визначено високу ефективність антибактеріальної терапії з використанням азитроміцину. При обстеженні стану плода за даними ультразвукового дослідження та доплерографії не спостерігалось негативного впливу антибіотикотерапії на материнський та плодовий кровообіг, також були відсутні ознаки затримки розвитку плода.

**Висновки.** Лікування пневмонії у вагітних повинне відповідати стандартним принципам лікування у дорослих. Високий профіль безпеки азитроміцину (Азакс, Нобель) дозволяє використовувати його в якості антибіотикотерапії пневмонії вагітних групи високого ризику.

**Ключові слова:** вагітність, негоспітальна пневмонія, антибіотикотерапія, азитроміцин.

### Efficacy of diagnosis and treatment of pneumonia in pregnant women according to the modern European and national recommendations

A.Yu. Lymanska, A.O. Ohorodnyk, Yu.V. Davydova

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

**Objective** — to determine the efficacy of the drug Azaks (Nobel) in the treatment of pneumonia in pregnant women against extragenital pathology.

**Material and methods.** Eight pregnant women with community acquired pneumonia were under observation, out of those 4 patients with mild pneumonia and 4 with moderate course of disease. Five (41.6%) women had congenital heart defects, 3 (25%) hypertensive disease I grade, and 4 (33.3) women had heart defects of rheumatic origin. In all cases, pneumonia was associated with pre-existing acute viral infection. The pregnant women with mild pneumonia were administered Azax as monotherapy at a dose 500 mg once a day during 5 days, and the pregnant women with moderate pneumonia were administered comprehensive treatment (amoxicillin with clavulanic acid intravenously and azithromycin (Azax) orally) during 10 days.

**Results.** It was found high efficacy of antibiotic therapy with the use of azithromycin based on the treatment results in pregnant women. Examination the foetal status using ultrasound and Doppler echography revealed no negative effect of antibiotic therapy on maternal and foetal blood flow, as well as no signs of foetal growth retardation.

**Conclusions.** Treatment of pneumonia in pregnant women should comply with the standard treatment principles of adults. The high safety profile of azithromycin (Azax, Nobel) makes it possible to use it as an antibiotic therapy for pneumonia in pregnant of high-risk groups.

**Key words:** pregnancy, community acquired pneumonia, antibiotic therapy, azithromycin.

### Эффективность диагностики и лечения пневмонии у беременных согласно современным европейским и национальным рекомендациям

А.Ю. Лиманская, А.А. Огородник, Ю.В. Давыдова

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

**Цель работы** — определить эффективность препарата «Азакс» («Нобель») в лечении пневмонии у беременных на фоне экстрагенитальной патологии.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 8 беременных с негоспитальной пневмонией: 4 легкой и 4 — средней степени тяжести. 5 (41,6%) женщин имели врожденные пороки сердца, 3 (25%) — гипертоническую болезнь I степени, 4 (33,3) женщины имели пороки сердца ревматического происхождения. Во всех случаях пневмония была ассоциирована с перенесенной острой вирусной инфекцией. Беременные с легким течением пневмонии получали Азакс в качестве монотерапии по 500 мг один раз в день 5 дней, а лечение беременных с пневмонией средней степени тяжести проводилось комплексно (амоксциллин с клавулановой кислотой внутривенно и азитромицин (Азакс) перорально) в течение 10 дней.

**Результаты.** По результатам лечения беременных определена высокая эффективность антибактериальной терапии с использованием азитромицина. При обследовании состояния плода по данным ультразвукового исследования и доплерографии не наблюдалось негативного влияния антибиотикотерапии на материнское и плодовое кровообращение, также отсутствовали признаки задержки развития плода.

**Выводы.** Лечение пневмонии у беременных должно соответствовать стандартным принципам лечения у взрослых. Высокий профиль безопасности азитромицина (Азакс, Нобель) позволяет использовать его в качестве антибиотикотерапии пневмонии беременных группы высокого риска.

**Ключевые слова:** беременность, негоспитальная пневмония, антибиотикотерапия, азитромицин.

**Вступ**

Негоспітальна пневмонія (НП), незважаючи на значні успіхи у діагностиці та лікуванні, продовжує розглядатися як загрозливий життю стан. Негоспітальна пневмонія є основною причиною смерті від інфекційних хвороб та асоціюється зі значними соціальними й економічними збитками. Залишається актуальним питання удосконалення етіологічної діагностики НП та алгоритмів адекватного лікування [8,12].

Під час вагітності перебіг пневмонії будь-якої етіології має певні ускладнення, тому що зменшується вентиляційна ємність легень матері, а плід відчуває негативний вплив гіпоксемії та ацидозу. Фактори, які можуть спричинити пневмонію під час вагітності або призвести до неї, включають звичайну вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, важкий гострий респіраторний синдром (SARS), асоційований коронавірус, мікоплазму, хламідію, *Haemophilus influenzae*, стрептокок групи А, малярію, туберкульоз, грип, дихальний синцитічний вірус та вірус вітряної віспи [2,7].

Слід враховувати і зміни клітинного імунітету, які широко спрямовані, передусім, на захист напівчужорідного плода від відторгнення організмом матері. Ці зміни включають зменшення проліферативної відповіді лімфоцитів, особливо у другому та третьому триместрі, зменшення активності природних клітин-кілерів, зміни популяції Т-клітин зі зменшенням кількості циркулюючих Т-клітин-хелперів, зниження цитотоксичної активності лімфоцитів та продукування трофобластом речовин, які можуть блокувати визнання материнськими імунокомпетентними клітинами ембріональних антигенів гістосумісності плода [1,3].

Труднощі в діагностиці НП під час вагітності відображають складність диференціації симптомів, пов'язаних з фізіологічними змінами при гестації, від більш зловісних симптомів захворювання. Самі хворі можуть приписати симптоми пневмонії проявам вагітності і, отже, відкласти консультацію. Дискомфорт у грудній клітці також може виникнути на пізніших стадіях вагітності, можливо, через механічний вплив вагітної матки на діафрагму, що може бути важко відрізнити від інших причин дискомфорту даної локалізації.

Крім того, гормони, що переважають під час вагітності, включаючи прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини, альфа-фетопротеї-

ни та кортизол, можуть інгібувати клітинну імунну функцію. Ці зміни теоретично можуть збільшити ризик зараження, зокрема вірусними та грибковими збудниками [1,7].

Враховуючи результати зарубіжних епідеміологічних досліджень, захворюваність дорослих осіб (18 років та старше) на НП коливається в широкому діапазоні: від 1–11,6 випадку на 1000 осіб молодого та середнього віку. У США щорічно реєструють 5,6 млн хворих на НП, з яких біля 1,7 млн госпіталізують. З числа останніх безпосередньо від НП щорічно помирають понад 60 тис. осіб. Протягом року загальна кількість дорослих хворих (18 років та старше) на НП у 5 країнах Європи (Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) перевищує 3 млн осіб. При НП найнижчу летальність (1–3%) реєструють в осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. У осіб старших вікових груп та за наявності супутніх захворювань (серцево-судинне захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісне новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок та печінки тощо), а також за важкого перебігу НП цей показник досягає 30% [8,12].

Поширеність НП серед вагітних залишається на стабільному рівні і становить 0,78–2,7 випадку на 1000 пологів незалежно від терміну вагітності [6], але за останні 10 років спостерігається збільшення кількості важких пневмоній майже вдвічі [10]. Крім того, частота ускладнень (як легеневих, так і позалегневих) у вагітних значно вища: ризик розвитку бактеріємії становить 16%, емпієми плеври — 8%, потреба в штучній вентиляції легень — 20% випадків [6,10]. Пневмонія у вагітних супроводжується акушерсько-гінекологічними ускладненнями: передчасними пологами — 44%, недоношеністю плода і його гіпотрофією — у 22% і 33% випадків відповідно. Негоспітальна пневмонія є найчастішою неакушерською інфекційною причиною материнської смертності і в деяких країнах займає перше місце [5,6].

Відповідь вагітної на стимуляцію антигеном збудника полягає у виробленні IgM з подальшим виробленням IgG. Характер відповіді у новонародженого відрізняється: так, IgM виробляється як перша реакція і зберігається протягом декількох тижнів до вироблення IgG. Плід виробляє IgM у відповідь на експозицію антигена внутрішньоутробно, тому

визначення специфічної фракції IgM-антитіл у пуповинній крові використовується для виявлення вроджених інфекцій. Знижена реакція новонароджених на певні інфекції не є чітко зрозумілою, однак існують дані, що, крім фізіологічної дисглобінемії, змінюється клітинна реакція на інфекцію, фагоцити є менш активними. Крім того, недостатньо антиген-презентуючих макрофагів [9]. Усе це призводить до порушень стану плода під час внутрішньоутробного впливу інфекційного агента.

Етіологія НП пов'язана з мікрофлорою верхніх дихальних шляхів. Серед численних видів мікроорганізмів, які колонізують верхні дихальні шляхи, тільки деякі (з підвищеною вірулентністю) здатні у разі проникнення до респіраторних відділів легень зумовлювати розвиток запальної реакції навіть при мінімальних порушеннях захисних механізмів.

Залежність видового складу мікрофлори верхніх дихальних шляхів від характеру навколишнього середовища, в якому перебуває пацієнт, його віку та загального стану здоров'я дає можливість визначати етіологію НП. Слід зазначити, що нерідко у дорослих пацієнтів з НП відмічають змішану інфекцію (у 10–15% випадків). Так, наприклад, майже у половини хворих з пневмококовою етіологією захворювання одночасно знаходять серологічні ознаки активної мікоплазменої чи хламідійної інфекції. Спектр збудників НП має деякі відмінності у пацієнтів залежно від важкості перебігу захворювання, що визначає необхідне місце проведення лікування — амбулаторно чи в умовах стаціонару [4,11].

Існують деякі особливості клінічного перебігу інфекцій респіраторного тракту у вагітних. Інфекції, які порівняно легко перебігали у жінки до вагітності, мають більш важку симптоматику під час вагітності, що пов'язано із фізіологічними змінами в організмі та включенням фізіологічних механізмів імуносупресії. Частіше спочатку у вагітної виникає гостра вірусна інфекція (ГРВІ), яка проявляється ринітом, ларингітом, трахеїтом. Один з основних симптомів — кашель — з часом посилюється, а набряк слизової оболонки бронхів, що фізіологічно властиво вагітним, уповільнює відхаркування мокротиння. Пізніше, як ускладнення ГРВІ, виникає пневмонія [6,10].

Пневмонія не є протипоказанням для продовження вагітності, а на пізніх термінах вагітності питання про спосіб родорозршення вирішується індивідуально. Усі вагітні з НП,

незалежно від терміну вагітності й епідеміологічної ситуації, потребують лікування в умовах стаціонару. Клінічний перебіг НП у вагітних найчастіше ускладнений через зниження дихальної поверхні легень, високе стояння діафрагми, яка обмежує екскурсію легень, збільшення поперекового розміру і діаметра грудної клітки, а також додаткове навантаження на серцево-судинну систему. Слід враховувати, що для контингенту вагітних існують певні обмеження у використанні медикаментозних препаратів [5,6].

Діагноз НП — абсолютне показання до призначення антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Абсолютно неприйнятне зволікання з призначенням антибіотиків пацієнтам із важким перебігом захворювання через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика понад 4 години значно підвищує ризик смерті таких хворих (рівень доказовості В) [8,12].

Із практичних міркувань розрізняють емпіричну антибіотикотерапію (якщо не визначено етіологію захворювання) й антибіотикотерапію хворих на НП із встановленою етіологією. Оскільки на даний час не існує достатньо ефективних методів етіологічної експрес-діагностики НП, у реальних умовах початкова етіотропна антибіотикотерапія майже завжди є емпіричною. Вибір антибіотика для етіотропної терапії хворих на НП здійснюється з урахуванням природної активності препаратів щодо основних збудників захворювання. Однак у кожній конкретній ситуації необхідно також враховувати поширеність і характер вторинної резистентності збудників [6,8,12].

Необхідно пам'ятати, що несвоєчасне та безсистемне призначення антибактеріальних препаратів призводить до виникнення ускладнень і резистентності до антибіотиків. Згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р., при неважких бактеріальних пневмоніях без наявності супутніх захворювань, що супроводжуються виділенням гнійного мокротиння, болем у грудній клітці, препаратами вибору можуть бути амінопеніциліни або макроліди.

За підозри на пневмонію, яка викликана внутрішньоклітинними збудниками, до отримання результатів бактеріального дослідження

(за наявності непродуктивного кашлю, виразних симптомів інтоксикації, задишки) потрібно призначати препарати з групи макролідів. За важкого перебігу пневмонії або за наявності факторів ризику (екстрагенітальні захворювання — цукровий діабет, бронхоектатична хвороба тощо) препаратами вибору є «захищені» амінопеніциліни або цефалоспорины III покоління та/або макроліди (внутрішньовенно або перорально) [6,8,10].

На сьогодні у вагітних широко використовують антибактеріальні препарати з групи макролідів. Препарат «Азакс» («Нобель») містить азитроміцин, який належить до групи азалідів і має широкий спектр антимікробної дії відносно найбільш розповсюджених збудників пневмонії. Слід зазначити, що метицилінрезистентний золотистий стафілокок, який характеризується дуже високою поширеністю набутої стійкості до макролідів, має рідкісну чутливість до азитроміцину (Азакс, Нобель). Суттєвою перевагою даного антибіотика є накопичення у вогнищі запалення діючої речовини та хороший профіль безпеки препарату при використанні у вагітних, що підтверджується реєстрацією азитроміцину у категорії В за класифікацією FDA [5,6,10].

**Мета** роботи — визначити ефективність препарату «Азакс» («Нобель») у лікуванні пневмонії у вагітних на тлі екстрагенітальної патології.

### Дизайн дослідження

Негоспітальну пневмонію легкого ступеня важкості було діагностовано у 8 вагітних, а середнього ступеня — у 4 вагітних. Слід зазначити, що 5 (41,6%) вагітних мали вроджені вади серця, 3 (25%) — гіпертонічну хворобу I ступеня, а 4 (33,3) жінки мали вади серця ревматичного походження. В усіх випадках пневмонія була асоційована з попередньо перенесеною гострою вірусною інфекцією. Вагітні, які мали легкий перебіг пневмонії, отримували препарат Азакс у якості монотерапії по 500 мг один раз на день 5 днів, а лікування вагітних з перебігом пневмонії середнього ступеня важкості проводилось комплексно (амоксцилін з клавулановою кислотою внутрішньовенно та азитроміцин (Азакс) перорально) протягом 10 днів.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення

досліджень було отримано поінформовану згоду пацієнток.

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними міжнародних рекомендацій та національних настанов, діагноз НП є визначеним (рівень доказовості А) за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше двох клінічних ознак із нижче наведених: гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38°C; кашель з виділенням мокротиння; наявність фізикальних ознак (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації); лейкоцитоз (більше  $10 \times 10^9/\text{л}$ ) та/або паличкоядерний зсув (більше 10%).

За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження наявності вогнищевої інфільтрації у легенях діагноз НП є неточним/невизначеним (рівень доказовості А). При цьому діагноз захворювання встановлюють з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу, скарг хворої та виявлених у пацієнта відповідних фізикальних ознак.

Враховуючи вищезазначене, усі вагітні були обстежені згідно з вимогами міжнародних рекомендацій та національних настанов: фізикальне дослідження, аналіз крові загальний з визначенням формули крові, рентгенографія органів грудної порожнини з екрануванням плода.

Оцінку ефективності антибактеріальної терапії необхідно (обов'язково!) проводити через 48–72 год. від початку лікування (рекомендації міжнародних гайдлайнів). Основними критеріями ефективності в цей термін слід вважати зменшення проявів інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену антибактеріальну терапію продовжують. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним і провести корекцію терапії. За неефективності антибактеріальної терапії необхідно додатково обстежити хворого для уточнення діагнозу або виявлення можливих ускладнень пневмонії.

За результатами лікування вагітних було визначено високу ефективність антибактеріальної терапії препаратом Азакс (табл.).



Таблиця

**Ефективність антибактеріальної терапії у вагітних з пневмонією на тлі екстрагенітальної патології через 48 годин після початку лікування**

Показник	Вагітні з пневмонією легкого ступеня важкості, абс.(%)	Вагітні з пневмонією середнього ступеня важкості, абс.(%)
Зменшення проявів інтоксикації	8 (100)	4 (100)
Зниження температури тіла <37,5°C	7(87,5)	2 (50%)
Відсутність ознак дихальної недостатності	8 (100)	4 (100)

В обох групах вагітних через дві доби спостерігалися зменшення проявів інтоксикації та відсутність ознак дихальної недостатності. У групі жінок із середнім ступенем важкості захворювання у 2 (50%) зберігалась гіпертермія до 38,0°C. Слід зазначити, що в обох групах жінок після закінчення курсу лікування були повністю відсутні клінічні симптоми захворювання та спостерігалось покращання якості життя. При обстеженні стану плода за даними ультразвукового дослідження та доплерографії не спостерігалось негативного впливу антибіотикотерапії на материнський та плодовий кровообіг, також були відсутні ознаки затримки розвитку плода.

**Висновки**

Профілактика важкої захворюваності та смертності у вагітних, хворих на пневмонію,

потребує удосконалення підготовки лікарів перинної ланки та акушерів-гінекологів, тому що раннє виявлення процесу захворювання та швидке й ефективне лікування дозволяють отримати оптимальний результат. Лікування у вагітних має відповідати стандартним принципам лікування пневмонії у дорослих. Слід враховувати, що найкращий спосіб забезпечити захист плоду — це досягнення покращення оксигенації матері.

Для проведення ефективного лікування необхідно керуватися такими настановами, які б враховували не тільки останні світові досягнення у галузі антимікробної терапії, але й регіональні особливості мікробного спектра та резистентності збудників НП.

Високий профіль безпеки азитроміцину (Азакс, Нобель) дозволяє використовувати його в якості антибіотикотерапії пневмонії вагітних групи високого ризику.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. (2008). Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes. *Eur J Epidemiol.* 23:29—35.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. (2008). *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk Drugs and Lactation.* 7th ed. Philadelphia (PA).
- Cornella R, Graves MD. (2010). Pneumonia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 53:329—336.
- Garcia-Vidal C et al. (2009). Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 15:1033—1038.
- Hewagama S, Walker SP, Stuart RL et al. (2010). 2009 H1N1 Influenza A and Pregnancy Outcomes in Victoria, Australia. *Clinical Infectious Diseases.* 50:686—690.
- Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ et al. (2009). Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *The New England Journal of Medicine.* 362.1:27—35.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barteett JG, Campbell GD, Dean NC (2007). *Infectious diseases society of America/American Thoracic society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults.* *Clin Infect Dis.* 44:27—72.
- Nathwani D et al. (2008). Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J.Antimicrob.Chem.* 61:976—994.
- Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. *Congenital and Opportunistic Infections* (2007). 12.3.
- Tanaka T, Nakajima K, Murashima A et al. (2009). Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *Canadian Medical Association Journal.* 181.1—2:55—58.
- WHO Weekly Epidemiological Record, 23 March (2007). 12:82.93—104. <http://www.who.int/wer>.
- Woodhead M et al. (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — Full version. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 17.6:1—59.

**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.

**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.

**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 29.08.2017 г.

# АЗАКС®



## Швидкий шлях до цілі!\*

**Висока якість Азаксу захищена голограмним стікером на упаковці**

\* мається на увазі схема лікування Азакса. Інструкція для медичного застосування препарату Азакс.

Коротка інформація для застосування препарату АЗАКС. Склад: 1 таблетка містить азитроміцину 500 мг, табл. п/о 500 мг, № 3. Фарм. група. Макроліди. Протимікробні засоби для системного застосування. Має широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом. Показання: інфекційні захворювання, викликані збудниками, чутливими до препарату: інфекції ЛОР-органів — бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, середній отит; інфекції нижніх дихальних шляхів — гострий бронхіт, хронічний бронхіт у стадії загострення, негоспітальна пневмонія; інфекції шкіри і м'яких тканин — бешиха, імпетиго, повторно інфіковані дерматити. Побічні реакції: нудота, діарея, неприємні відчуття в животі, нечасто метеоризм, рідко закреп та ін. Р.с. МОЗ України UA/5811/01/01. Термін дії р.л. необмежений з 22.12.2016 р.



Повна інформація про препарат в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією звертайтеся: Представництва «Нобель ІЛАЧ»: Україна, м. Київ, вул. Автозаводська, 2, БЦ «Алкон».

Тел.: +38 (044) 586-20-64. [www.nobel.com.ua](http://www.nobel.com.ua)

А.О. Огородник, Ю.В. Давидова, Л.П. Бутенко

## Кесарів розтин: віддалені наслідки — «ніші» післяопераційного рубця

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):54-56; doi 10.15574/PP.2018.73.54

У зв'язку з невинним зростанням оперативних пологів, перед практичними лікарями та науковцями постає питання про безпечність кесаревого розтину. Крім того, не до кінця вивчений його подальший вплив на якість життя, фертильність та менструальну функцію жінки. У статті проаналізовано дані літератури про одне з можливих ускладнень кесаревого розтину, яке стосується післяопераційних рубців, — так звані «ніші». З метою розробки превентивних стратегій та визначення найбільш ефективних методик лікування важливо з'ясувати етіологію розвитку ніші після кесаревого розтину.

**Ключові слова:** кесарів розтин, ніша, рубець, матка, шийка матки, маткова кровотеча, кровомазання.

### Caesarean section: long-term consequences - «niches» of postoperative scar

A.O. Ohorodnik, Yu.V. Davydova, L.P. Butenko

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

In view of the unceasing growth of operative labor, clinicians and scientists are faced with the issue of the caesarean section (CS) safety. In addition, its further influence on the quality of life, fertility and menstrual function of a woman is not fully understood. Taking into account the above, an analysis of existing literature data on one of the possible complications of postoperative scarring, so-called «niches», has been carried out. It is important to find out the aetiology of niche development after CS in order to develop preventive strategies and identify the most effective treatment methods.

**Key words:** Caesarean section, niche, scar, uterus, cervix, uterine bleeding, spotting.

### Кесарево сечение: отдаленные последствия — «ниши» послеоперационного рубца

А.А. Огородник, Ю.В. Давыдова, Л.П. Бутенко

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

В связи с неуклонным ростом частоты оперативных родов, перед практическими врачами и учеными встает вопрос о безопасности кесарева сечения. Кроме того, не до конца изучено его влияние на дальнейшее качество жизни, фертильность и менструальную функцию женщины. В статье проанализированы данные литературы об одном из возможных осложнений, касающихся послеоперационных рубцов, — так называемых «нишах». С целью разработки превентивных стратегий и определения наиболее эффективных методик лечения важно выяснить этиологию развития «ниши» после кесаревого сечения.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, ниша, рубец, матка, шейка матки, маточное кровотечение, кровомазание.

На сучасному етапі розвитку акушерської допомоги відмічається невинне зростання частоти операцій кесаревого розтину (КР). У середньому частота КР становить 30% і більше, досягаючи у деяких приватних клініках 70–80%. Таким чином, серед жінок молодого віку дане втручання є найбільш розповсюдженою операцією.

Наслідками проведеного втручання можуть бути дефекти післяопераційного рубця. До ускладнень післяопераційного рубця відносять ніші, істмоцеле, матково-перитонеальні фістули та дивертикули [1]. Наприклад, поширеність такого ускладнення, як «ніші», становить від 24% до 70% у популяції жінок, що перенесли КР.

Не викликає сумнівів доцільність проведення КР за життєвими показаннями, наприклад у випадку передлежання плаценти, клінічної невідповідності, дистресу плода [1,2]. Крім того, за більшістю існуючих рекомендацій, у жінок із сідничним передлежанням, а також з багатоплідною вагітністю слід надавати перевагу розродженню шляхом КР, хоча у більшості випадків пологи можуть відбутись без оперативного втручання [3–5]. За даними ВООЗ, оптимальними показниками КР вважається цільове значення в межах 15%.

Підвищення частоти оперативних втручань викликає інтерес до відтермінованих наслідків, зокрема потенційної захворюваності післяопераційного рубця. Увагу багатьох дослідників привертають такі симптоми, як постменструальні кровомазання, дисменорея, хронічні тазові болі та диспареунія [3,4]. У 1999 р. було визначено, що ці симптоми можуть бути пов'язані з неповноцінним рубцем матки, що також називається «нішею». Ряд авторів висунули гіпотезу про те, що «ніша» в кесаревому рубці може бути причиною ненормальних кровотеч внаслідок збору менструальної крові в дефекті матки, що викликає постменструальне кровомазання [5,7,8].

За даними одного з когортних досліджень, у жінок, що мають «нішу», через 6–12 місяців після КР кровомазання відмічається у понад 30% випадків порівняно з 15% жінок, у яких після КР «ніша» не була виявлена.

Етіологія ніша-асоційованих кровомазань та виникнення больових відчуттів досі остаточно не з'ясовані. Вважається, що кровомазання можуть бути пов'язані з тим, що в «ніші» залишається кров після закінчення менструації. Кров також може накопичуватись у зв'язку з утворенням фіброзної тканини в ділянці рубця, що погіршує скоротливу здатність



матки та, в свою чергу, призводить до погіршення дренажної функції матки [5]. Крім того, нові судини, які утворюються в ділянці після операційного рубця, є «крихкими» можуть також призводити до накопичення крові. Це підтверджується наявністю вільних клітин крові у стромі ендометрія, що свідчить про недавні геморагії. При гістероскопічному дослідженні у більшості пацієнтів у ділянці рубця виявлені судини малого діаметра [5,6].

Морфологічні аномалії післяопераційного шва після КР можуть бути візуалізовані під час трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВД), проведення соногістерографії (гелевої або водяної) або гістероскопії [7–9]. Вперше клиновидний дефект післяопераційного шва після КР був описаний після проведення гістеросальпінгографії у 1961 році. У літературі дана патологія описана під різними термінами, найбільш поширеним є термін «ніша», що запроваджений у 2001 р. Monteagudo та співавт. Термін «ніша» означає наявність гіпоехогенної ділянки в міометрії нижнього сегмента матки в місці рубця після КР [12].

Подальші дослідження виявили збільшену частоту виникнення «ніші» після КР. Із застосуванням соногістерографії було виявлено, що близько 50% жінок після КР мають дефекти. «Ніша» визначається як дефект міометрія мінімальним розміром 2 мм. Великі «ніші» трапляються не так часто, причому захворюваність коливається від 11% до 45% залежно від використовуваного визначення (глибина дефекту не менше 50% або 80% передньої стінки міометрія або залишкова товщина міометрія  $\leq 2,2$  мм при оцінці за допомогою трансвагінальної сонографії та  $\leq 2,5$  мм при оцінці методом соногістеріографії [11].

У вищезазначених дослідженнях у понад 95% пацієнтів матка була ушита однорядним швом, без проведення перитонізації (неопубліковані дані). Вважається, що така методика ушивання матки може призводити до збільшення частоти виникнення дефектів стінки матки.

На додаток до гінекологічних симптомів, «ніші», теоретично, можуть погіршити подальшу фертильність. Внутрішньоматкова рідина або слиз та накопичення крові в шийці матки, пов'язані з «нішею», можуть перешкоджати проникненню сперматозоїдів та зменшувати вірогідність запліднення яйцеклітини або створювати проблеми під час імплантації ембріона. Нещодавній метааналіз 85 728 жінок, свідчить, що розродження шляхом операції КР зменшує

ймовірність подальшої вагітності на 10% (відносний ризик (RR) 0.91, 95% довірчий інтервал (CI) (0.87–0.95)) порівняно з вагінальними пологами [6,8,10,12]. Більшість із 16 проведених досліджень показали, що фертильність знижується після КР. У жодному дослідженні не проводилася оцінка зв'язку між подальшою фертильністю та наявністю «ніші». У більш пізньому ретроспективному когортному дослідженні, що включає 1 047 644 жінок, авторами було зроблено висновок, що КР не впливає або має незначний вплив на майбутню фертильність [3,5,11]. Ступінь впливу залежить від типу та показань до КР. Порівняно з вагінальними пологами, подальша фертильність була нижчою на 4% після КР при сідничному передлежанні (HR 0.96 CI 0.94–0.98), але при інших показаннях до КР повідомляється про зниження фертильності на 19% (скоригований коефіцієнт ризику (HR) 0.81, 95% CI 0.78–0.83) і зниження фертильності на 9% у випадку ургентного КР (з урахуванням HR 0,91, 95% CI 0,90–0,93). Навіть якщо б справжнє зниження фертильності було ближчим до 4%, ніж до 19%, глобально, це має великий вплив, з огляду на високу кількість КР, що виконуються. Асоціація між «нішею» і майбутньою народжуваністю потребує подальшого вивчення [7,8].

Наявність «ніші» може бути пов'язана з акушерськими ускладненнями в майбутніх вагітностях. Вагітність у післяопераційному рубці — це вагітність, розташована на місці «ніші» поза межами порожнини матки і повністю оточена міометрієм або фіброзною тканиною рубця. І хоча це рідкісна патологія, дуже важливо визнати цей тип позаматкової вагітності. Така клінічна ситуація може призвести до розриву маткового рубця та виникнення життєво загрозливої кровотечі, зокрема при проведенні вакуумного кюретажу, у випадку невірно встановленого діагнозу [10]. Інші акушерські ускладнення включають аномальну плацентацию та, можливо, підвищений ризик невдалих вагінальних пологів після КР, що призводить до збільшення частоти ургентного КР [5,11].

У зв'язку з асоціацією між виникненням «ніші» та розвитком гінекологічних і перинатальних ускладнень та можливим зниженням фертильності пацієнток важливо виробити єдину стратегію запобігання виникненню ускладнень.

Одним з напрямків лікування пов'язаних з «нішею» симптомів є призначення гормо-



нальних контрацептивів. Загальноприйнятною є думка, що комбіновані оральні контрацептиви є досить ефективними в лікуванні маткових кровотеч та кровомазання, але майже неефективні при лікуванні больового синдрому. Деякі дослідження виявили низьку ефективність їх застосування при таких скаргах, як менструальні кровотечі та біль. Однак методологія цих досліджень викликає ряд питань.

Деякі автори пропонують гістеректомію як спосіб лікування асоційованих з нішею симптомів, проте кількість пацієнтів, яким було проведено таке лікування, невідома [10].

Лікування «ніші» пов'язані зі значними прямими та непрямыми витратами, беручи до уваги медичну консультацію, терапію (включаючи гістеректомію) та тривалу непрацездатність.

Оскільки у багатьох проведених дослідженнях виявлено зв'язок між «нішами» та менструальним кровотечами після КР, були розроблені декілька хірургічних методів лікування — лапароскопічна чи гістероскопічна резекція «ніші» або лапароскопічно-асистована вагінальна операція з її видалення [11]. Одним з найменш інвазивних методів є гістероскопічна резекція «ніші».

Дотепер лише декілька досліджень повідомляють про гістероскопічну резекцію «ніші» з коагуляцією її поверхні. Повідомлялося, що ця процедури зменшує аномальну крововтрату на 87%, скарги на біль — на 97% і є досить безпечною [11].

Таким чином, при виборі способу розродження слід ретельно зважувати всі ризики, включаючи і можливість віддалених наслідків, які можуть значно погіршувати якість життя пацієнтки, фертильність та сексуальну функцію.

Не викликає сумнівів лише одна причина виникнення «ніші» — це проведення розродження шляхом операції КР. Інші причини, такі як ушивання матки однорядним чи дворядними швами з перекидом чи без, проведення перитонізації чи її відсутність, збереження ендометрія чи його ушивання залишаються дискусійними. Єдиним ефективним методом профілактики є зменшення частоти КР, визначення чітких показань до проведення втручання.

Щодо ефективності запропонованих методик лікування «ніш» та їх впливу на показники якості життя жінки на разі відсутня база даних.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, El SM, Farrell B, Gray S, Hardy P, Juszcak E, Mathews JE, Masood SN et al. (2013). Caesarean section surgical techniques (CORONIS): a fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*.382:234—248.
2. Awonuga AO, Fletcher NM, Saed GM, Diamond MP.(2011). Postoperative adhesion development following cesarean and open intra-abdominal gynecological operations: a review. *Reprod Sci*.18:1166—1185.
3. Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Silveira M, Barros FC, Victora CG.(2011). Patterns of deliveries in a Brazilian birth cohort: almost universal cesarean sections for the better-off. *Rev Saude Publica*.45:635—643.
4. Betran AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Van LP, Wagner M. 2007.Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol*.21:98—113.
5. Bij de Vaate AJ, Brolmann HA, van der Voet LF, van der Slikke JW, Veerema S, Huirne JA. (2011). Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 37:93—99.
6. Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, Witmer M, Veerema S, Brolmann HA, Bourne T, Huirne JA. (2014). Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*.43:372—382.
7. Buhimschi CS, Zhao G, Sora N, Madri JA, Buhimschi IA.(2010).Myometrial wound healing post-Cesarean delivery in the MRL/MpJ mouse model of uterine scarring.*Am J Pathol*.177:197—207.
8. Bujold E, Bujold C, Hamilton EF, Harel F, Gauthier RJ. (2002).The impact of a single-layer or double-layer closure on uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol*.186:1326—1330.
9. Bujold E, Goyet M, Marcoux S, Brassard N, Cormier B, Hamilton E, Abdous B, Sidi EA, Kinch R, Miner L et al. (2010). The role of uterine closure in the risk of uterine rupture.*Obstet Gynecol*.116:43—50.
10. Caesarean section surgical techniques: a randomised factorial trial (CAESAR).(2010). *BJOG*.117:1366—1376.
11. Gurol-Urganci I, Bou-Antoun S, Lim CP, Cromwell DA, Mahmood TA, Templeton A, van der Meulen JH. (2013). Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 28:1943—1952.
12. Vervoort AJMW, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJK., Brolmann HAM, Mol BWJ, Huirne JAF (2015). Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development *Hum Reprod*. 30(12):2695—2702.

## Сведения об авторах:

**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.

**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.

**Бутенко Людмила Петровна** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 3.10.2017 г.

УДК 618.2/3-07:577.177]:159.942

В.Г. Сюсюка

## Гормональна функція системи мати—плацента—плід у вагітних з психоемоційними порушеннями, обумовленими тривожністю

Запорізький державний медичний університет, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):57-60; doi 10.15574/PP.2018.73.57

**Мета** — дати оцінку гормональної функції системи мати—плацента—плід у вагітних із психоемоційними порушеннями, обумовленими тривожністю. **Пацієнти та методи.** Обстежено 86 жінок у II та початку III триместрів вагітності. До основної групи включено 60 вагітних із середнім та високим рівнем ситуативної тривожності, а також 26 вагітних із рівнем тривоги 30 балів і нижче, що свідчить про низький рівень ситуативної тривожності (група порівняння). Для оцінки ситуативної та особистісної тривожності використано шкалу Ч.Д. Спілбергера, адаптовану Ю.Л. Ханіним. Кількісну оцінку концентрації гормонів у плазмі крові визначено методом імуноферментного аналізу на апараті «SIRIO S». Для визначення рівня вільного естріолу (Е3), прогестерону (П) та плацентарного лактогену (ПЛ) використано тест-системи DRG (Німеччина). Варіаційно-статистичну обробку результатів здійснено з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірної статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

**Результати та висновки.** Групи дослідження розділені залежно від рівня ситуативної тривожності. Встановлено, що середній показник ситуативної тривожності в групі порівняння становив  $26,3 \pm 1,2$  балу та був статистично достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) за середній показник в основній групі ( $37,9 \pm 1,4$  балу). Слід зазначити, що рівень особистісної тривожності, який є стійкою індивідуальною рисою та відображає схильність суб'єкта до тривоги, теж був статистично достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) у групі порівняння і склав  $38,5 \pm 2,6$  балу проти  $43,4 \pm 1,2$  балу в основній групі. Для оцінки функціонального стану гормональної функції системи мати—плацента—плід визначено концентрацію ПЛ, Е3, П. Усі з представлених гормонів мали позитивний кореляційний зв'язок із терміном гестації: ПЛ ( $r = +0,602$ ,  $p < 0,05$ ), Е3 ( $r = +0,484$ ,  $p < 0,05$ ) та П ( $r = +0,572$ ,  $p < 0,05$ ). Не встановлено зв'язку досліджуваних гормонів із рівнем тривожності. Такі результати знайшли своє відображення і у відсутності статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між рівнем гормонів системи мати—плацента—плід залежно від рівня тривожності. Отримані дані дають змогу припустити, що під час вагітності мають місце досить суттєві адаптивні механізми, здатні забезпечити необхідний гормональний гомеостаз у системі мати—плацента—плід, навіть в умовах порушення психоемоційного стану жінок.

**Ключові слова:** вагітність, психоемоційний стан, тривожність, гормони, вільний естріол, прогестерон та плацентарний лактоген.

### Hormonal function of mother-placenta-foetus system of pregnant women with psycho-emotional disorders stipulated by anxiety

V.G. Syusyuka

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

**Objective** - to assess the hormonal function of mother-placenta-foetus system of pregnant women with psycho-emotional disorders stipulated by anxiety.

**Material and methods.** There were examined 86 women in the II trimester and at the beginning of III trimester of pregnancy. The main group included 60 pregnant women with medium and high level of state anxiety and 26 pregnant with anxiety level of 30 points and lower that indicates the low level of state anxiety (comparison group). In order to evaluate the state anxiety and trait anxiety, the scale of Ch.D. Spielberger adapted by Yu.L. Hanin was used. Quantitative assessment of the hormones in blood plasma was determined by means of enzyme immunoassay on the «SIRIO S» apparatus. For determination of level of unconjugated oestriol (Oe3), progesterone (P) and placental lactogen (PL), DRG test systems (Germany) were used. Variational and statistical processing of the results was made with licensed standard package of application software program for multivariate statistical analysis STATISTICA 6.0 (license No. AXXR712D833214FAN5).

**Results and conclusions.** Research groups were divided depending on state anxiety level. It was found that the mean value of state anxiety in the comparison group made up  $26.3 \pm 1.2$  points and it was statistically and significantly lower ( $p < 0.05$ ) than the mean value of the main group ( $37.9 \pm 1.4$  points). It is necessary to note that the trait anxiety level, which is stable individual feature reflected tendency of a person to anxiety, was also statistically and significantly lower ( $p < 0.05$ ) in the comparison group and made up  $38.5 \pm 2.6$  points against  $43.4 \pm 1.2$  points in the main group.

For assessment of functional state of mother-placenta-foetus system hormonal function, the PL, Oe3 and P concentrations were determined. All of presented hormones had positive correlation with gestation term, namely: PL ( $r = +0.602$ ,  $p < 0.05$ ), Oe3 ( $r = +0.484$ ,  $p < 0.05$ ) and P ( $r = +0.572$ ,  $p < 0.05$ ). No connection of examined hormones with anxiety level revealed. Such results were reflected in absence of statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) between level of hormones of mother-placenta-foetus system depending on anxiety level. The data obtained suggest that across pregnancy the sufficient adaptive mechanisms, which can provide the required hormonal homeostasis in mother-placenta-foetus system, even in conditions of psycho-emotional state violation of pregnant women, are in evidence.

**Key words:** pregnancy, psycho-emotional status, anxiety, hormones, unconjugated oestriol, progesterone, placental lactogen.

### Гормональная функция системы мать—плацента—плод у беременных с психозмоциональными нарушениями, обусловленными тревожностью

В.Г. Сюсюка

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

**Цель** — дать оценку гормональной функции системы мать—плацента—плод у беременных с психозмоциональными нарушениями, обусловленными тревожностью.

**Пациенты и методы.** Обследованы 86 женщин во II и начале III триместров беременности. В основную группу включены 60 беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности, а также 26 беременных (группа сравнения) с уровнем тревоги 30 баллов и ниже, что свидетельствует о низком уровне ситуативной тревожности. Для оценки ситуативной и личностной тревожности использована шкала Ч.Д. Спилбергера, адаптированная Ю.Л. Ханиним. Количественная оценка концентрации гормонов в плазме крови определена методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S». Для определения уровня свободного эстриола (Е3), прогестерона (П) и плацентарного лактогена (ПЛ) использованы тест-системы DRG (Германия). Вариационно-статистическая обработка результатов осуществлена с использованием лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа «STATISTICA 6.0» (лицензионный номер AXXR712D833214FAN5).

**Результаты и выводы.** Группы исследования разделены в зависимости от уровня ситуативной тревожности. Установлено, что средний показатель ситуативной тревожности в группе сравнения составил  $26,3 \pm 1,2$  балла и был статистически достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) среднего показателя в основной группе ( $37,9 \pm 1,4$  балла). Следует отметить, что уровень личностной тревожности, который является устойчивой индивидуальной чертой и отражает

склонность субъекта к тревоге, тоже был статистически достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения и составил  $38,5 \pm 2,6$  балла против  $43,4 \pm 1,2$  балла в основной группе.

Для оценки функционального состояния гормональной функции системы мать—плацента—плод определена концентрация ПЛ, ЕЗ, П. Все из представленных гормонов имели положительную корреляционную связь со сроком гестации: ПЛ ( $r = +0,602$ ,  $p < 0,05$ ), ЕЗ ( $r = +0,484$ ,  $p < 0,05$ ) и П ( $r = +0,572$ ,  $p < 0,05$ ). Не установлена связь исследуемых гормонов с уровнем тревожности. Такие результаты нашли свое отражение и в отсутствии статистически достоверной ( $p > 0,05$ ) разницы между уровнем гормонов системы мать—плацента—плод в зависимости от уровня тревожности. Полученные данные позволяют предположить, что во время беременности имеют место достаточно существенные адаптивные механизмы, которые способны обеспечить необходимый гормональный гомеостаз в системе мать—плацента—плод, даже в условиях нарушения психозмоционального состояния женщины.

**Ключевые слова:** беременность, психозмоциональное состояние, тревожность, гормоны, свободный эстриол, прогестерон и плацентарный лактоген.

## Вступ

Відомо, що психологічні стресори належать до ряду найбільш потужних і поширених природних стимулів, які впливають на всі функції організму. Нейроендокринна система першою реагує на екзогенні та ендогенні впливи [13]. Порушення розвитку плода можуть бути змодельовані стресогенними агентами на всіх стадіях ембріогенезу та фетогенезу [10]. Зрушення гомеостазу в організмі плода, що їх викликає ПС, опосередковано, через організм вагітної жінки, змінюють програму його розвитку, зокрема, індивідуальні особливості обміну речовин, функціонування нейроендокринної, репродуктивної, імунної систем, резистентності до хвороб тощо. Імпринтинг — основний механізм впливу стресу на плід [3]. Пам'ять про перинатальний період не тільки відбивається за механізмом імпринтингу в усій програмі розвитку дитини, але й істотно впливає на своєрідний «спектр схильностей» до тих або інших патологічних станів, спричиняючи захворювання нервової системи та внутрішніх органів [5]. Оскільки мати та плід являють собою єдиний нейро-гуморальний організм, то вони однаково відчують на собі будь-які (сприятливі та несприятливі) фактори, що відбивається в довгостроковій пам'яті та проявляється в подальшому житті індивідуума [4, 7].

Ендокринна функція плаценти полягає в регуляції обмінних процесів та специфічних змін у системі мати—плацента—плід для забезпечення адекватних умов збереження та нормального прогресування вагітності [12]. Однак стероїдогенез під час вагітності не може розглядатися як похідне якогось одного органу — це ціла система, в якій беруть участь мати, плацента та плід [11]. Сучасні дослідження щодо вивчення гормонів системи мати—плацента—плід дають змогу встановити особливості стероїдогенезу як при фізіологічному, так і при ускладненому перебігу вагітності, а також скласти цілісну уяву про

особливості ендокринних взаємин у даного контингенту жінок [2, 5, 6, 8, 14, 15, 16, 17].

**Мета** дослідження — дати оцінку гормональної функції системи мати—плацента—плід у вагітних із психоемоційними порушеннями, обумовленими тривожністю.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 86 жінок у II та початку III триместрів вагітності. Групи дослідження розділені залежно від рівня ситуативної тривожності (СТ), яка є проявом так званої емоційної реакції на стресову ситуацію та характеризується суб'єктивно пережитими емоціями. До основної групи включено 60 вагітних із середнім та високим рівнем СТ. Група порівняння — 26 вагітних із рівнем тривоги 30 балів і нижче, що свідчить про низький рівень СТ. Критерієм виключення були захворювання серцево-судинної, сечової систем та ендокринна патологія. Середній вік вагітних становив  $27,4 \pm 1,1$  року в основній групі і  $27,5 \pm 1,5$  року в групі порівняння ( $p > 0,05$ ), а термін обстеження —  $28,1 \pm 0,8$  тижня і  $28,5 \pm 1,1$  тижня ( $p > 0,05$ ) відповідно. Суттєвих відмінностей за соціальним та професійним складом не встановлено.

Психоемоційний стан вагітних досліджено з використанням комплексу психодіагностичних методів: напівструктуроване інтерв'ю, а також шкала ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) Ч.Д. Спілбергера, адаптована Ю.Л. Ханіним [1, 9].

Кількісну оцінку концентрації гормонів у плазмі крові визначено методом імуноферментного аналізу на апараті «SIRIO S». Для визначення рівня вільного естриолу (ЕЗ), прогестерону (П) та плацентарного лактогену (ПЛ) використано тест-системи DRG (Німеччина). Дослідження проведено в навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник НМЛЦ — д.мед.н., професор А.В. Абрамов).

З кожною вагітною проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримано згоду на їх проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH/GCP, Гельсінській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Варіаційно-статистична обробка результатів здійснена з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5). Аналіз нормальності розподілу оцінено за критеріями Колмогорова—Смірнова і Lilliefors, а також Shapiro—Wilk. Дані наведено у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення і 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). У випадках, коли розподіл перемінної підпорядковувався нормальному закону, використано процедуру однофакторного дисперсійного аналізу, відкинуто нульову гіпотезу про відсутність розбіжності вибіркової сукупності при  $p < 0,05$ . У разі розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових перемінних використано U-критерій Манна—Уїтні для 2 незв'язаних вибірок. Кількісні ознаки подано у вигляді Me (Q25; Q75) (медіана; 25; 75 перцентиль) залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального). Дослідження ступеня виразності взаємозв'язку між кількісними незалежними ознаками проведено за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r).

**Результати дослідження та їх обговорення**

Групи дослідження розділені залежно від рівня СТ. Установлено, що середній показник СТ у групі порівняння становив  $26,3 \pm 1,2$  балу та був статистично достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) за середній показник в основній групі ( $37,9 \pm 1,4$  балу). Слід зазначити, що рівень ОТ, який є стійкою індивідуальною рисою та відображає схильність суб'єкта до тривоги, теж був статистично достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) у групі порівняння і склав  $38,5 \pm 2,6$  балу проти  $43,4 \pm 1,2$  балу в основній групі.

Показники рівня ПЛ, який є основним метаболічним гормоном, регулює вуглеводний, а також ліпідний обміни плода та відображає функціональний стан плаценти [11].

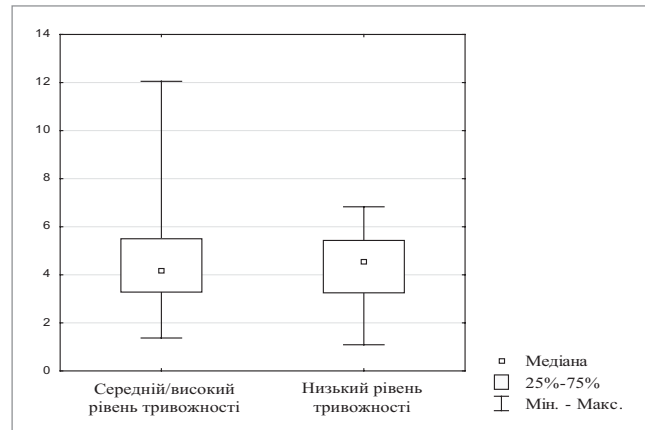


Рис. 1. Рівень плацентарного лактогену у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності, мг/л

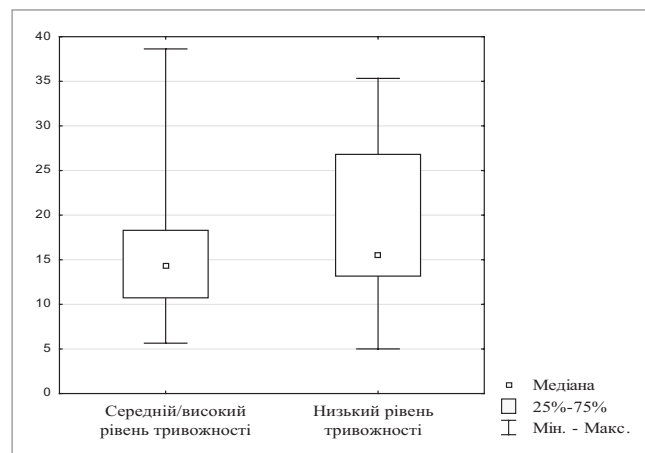
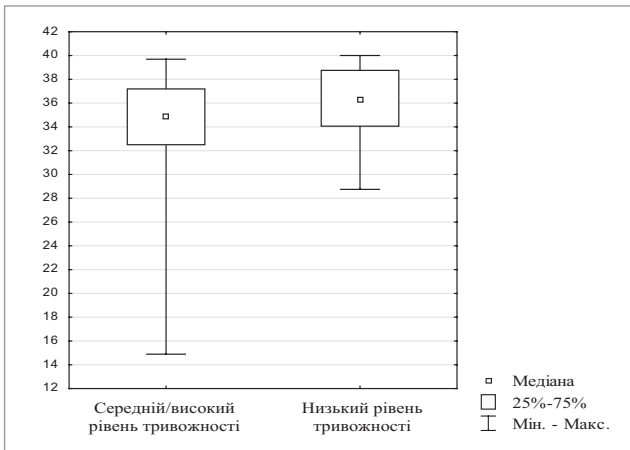


Рис. 2. Рівень естріолу у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності, нг/мл

Відомо, що плацента та плід являють собою єдину, функціонально взаємопов'язану систему синтезу естрогенів. Саме секреція Е3 переважає під час вагітності над іншими фракціями і залежить від попередників плодового походження [12]. На відміну від естрогенів, синтез П не залежить від попередників, материнсько-плодової перфузії та стану плода. Утім, П є проміжною ланкою у біосинтезі естрогенів та андрогенів у яєчниках, наднирниках і плаценті [11].

Для оцінки функціонального стану гормональної функції системи мати—плацента—плід визначено концентрацію ПЛ, Е3, П. Усі з наведених гормонів мали позитивний кореляційний зв'язок із терміном гестації: для ПЛ ( $r = +0,602$ ,  $p < 0,05$ ), Е3 ( $r = +0,484$ ,  $p < 0,05$ ) та П ( $r = +0,572$ ,  $p < 0,05$ ). Не встановлено зв'язку досліджуваних гормонів із рівнем тривожності. Такі результати знайшли своє відображення і у відсутності статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між рівнем гормонів системи мати—плацента—плід залежно від рівня тривожності (рис. 1–3). Так, у вагітних





**Рис. 3.** Рівень прогестерону у вагітних з урахуванням рівня ситуативної тривожності, нг/мл

із середньовисоким і низьким рівнем СТ рівень ПЛ становив 4,2 (3,3; 5,5) та 4,6 (3,3; 5,4) мг/л відповідно, рівень ЕЗ — 14,4 (10,7; 18,3) та 15,6 (13,2; 26,8) нг/мл відповідно, а також П — 34,9 (32,5; 37,2) та 36,3 (34,1; 38,8) нг/мл відповідно.

Такі результати дають змогу припустити, що під час вагітності мають місце досить суттє-

ві адаптивні механізми, здатні забезпечити необхідний гормональний гомеостаз у системі мати—плацента—плід, навіть в умовах порушення психоемоційного стану жінок. Отримані дані ще раз засвідчують, що рівень зазначених гормонів у системі мати—плацента—плід має першочергове значення в загальному адаптаційному процесі [11].

## Висновки

За результатами оцінки рівня ПЛ, ЕЗ та П не встановлено статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці залежно від рівня тривожності. Однак наведені гормони мали позитивний кореляційний зв'язок із терміном гестації: для ПЛ ( $r = +0,602$ ,  $p < 0,05$ ), ЕЗ ( $r = +0,484$ ,  $p < 0,05$ ) та П ( $r = +0,572$ ,  $p < 0,05$ ). Такі результати можуть свідчити про досить суттєві адаптивні механізми, здатні забезпечити необхідний гормональний гомеостаз у системі мати—плацента—плід, навіть в умовах порушення психоемоційного стану у вагітних.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

- Астахов ВМ, Бацьлева ОВ, Пузь ІВ. (2016). Психодіагностика в репродуктивній медицині. Вінниця: ООО «Нилан-ЛТД»: 380.
- Бабич ТЮ. (2009). Сімейні пологи: профілактика та зниження акушерських і перинатальних ускладнень. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 14; 3: 4—18.
- Барабой ВА, Резников ОГ. (2013). Фізіологія, біохімія і психологія стресу. Київ: Інтерсервіс: 314.
- Вдовиченко ЮП, Жук СИ, Щуревська ОД. (2014). Підтримка вагітності і родов в умовах соціальних стресів. Київ: ЧП «Принт Лайн»: 64.
- Гужвина ЕН. (2013). Клинические и прогностические критерии плацентарной недостаточности в условиях нарушенной адаптации к родовому стрессу у матери и плода. Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01. Волгоград: 47.
- Дядичкина ОВ, Радецкая ЛЕ. (2015). Дисфункция гормональной системы при невынашивании беременности. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 70-й науч. сессии сотр. ун-та, 28-29 янв. 2015 г. Витебск: ВГМУ: 127—128.
- Жук ІС, Щуревська ОД, Вігер ВП. (2015). Пренатальний стрес та його наслідки (огляд літератури). Здоров'я жінчини. 1: 41—44.
- Касатонова ТВ, Северьянова ЛА, Плотноков ВВ. (2012). Индивидуальные проявления гормональной активности у беременных женщин с различными типами темперамента. Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». 3: 15—22.
- Потапов ВО, Чугунов ВВ, Сюсюка ВГ, Губа НО, Котлова ЮВ. (2017). Дослідження психологічного стану вагітних з урахуванням психосо-
- матичного компоненту. Навчальний посібник. Дніпро; Запоріжжя: ТОВ «Карат»: 126.
- Резников АГ. (2016). Пренатальные факторы функциональной нейрозондокринной патологии в аспекте экспериментальных исследований. Репродуктивная эндокринология. 3: 8—15.
- Сидельникова ВМ. (2007). Эндокринология беременности в норме и при патологии. Москва: МЕДпресс-информ: 352.
- Сидорова ІС, Макаров ІО. (2000). Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. Москва: Знание-М: 127.
- Татарчук ТФ. (2006). Стресс и репродуктивная функция женщины. Международный эндокринологический журнал. 3: 2—9.
- Хоменко ВА, Яковлева ЕБ, Могилевкіна ІО. (2013). Стан гормональних і біохімічних показників у вагітних із дистресом плода. Международный эндокринологический журнал. 2 (50): 47—49.
- Худавердян АД. (2016). Прогностическое значение комплексной оценки особенностей кровообращения и гормонального баланса в системе мать—плацента—плод у беременных, переносящих хронический психоземotionalный стресс. Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01. Ереван: 36.
- Shin YJ, Jeong JS, Park MN, Lee JE, An SM, Cho WS, Kim SC, An BS, Lee KS. (2018, Feb.). Regulation of steroid hormones in the placenta and serum of women with preeclampsia. Mol Med Rep. 17 (2): 2681—2688. doi: 10.3892/mmr.2017.8165. Epub 2017 Nov 27.
- Oratz S. (2014). The Hormones of the Placenta. The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences. 8 (1): 34—41.

## Сведения об авторах:

**Сюсюка Владимир Григорьевич** — к. мед. н., доц. каф. акушерства и гинекологии ЗДМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. Статья поступила в редакцию 20.09.2017 г.

## Висока концентрація білка humanin знайдена в плацентах жінок, які народили дітей з низькою масою тіла

High levels of humanin protein found in placenta of women who delivered low-birthweight babies

Published: March 28, 2018

Уперше вченими UCLA виявлено високий рівень білка, що називається humanin, у плацентарній тканині жінок, які народили дітей з екстремально низькою масою тіла. Цей протеїн відіграє важливу роль у розщепленні вуглеводів і транспортуванні поживних речовин до органів, включаючи м'язи. На думку дослідників, рівень humanin підвищується з метою захисту плода при плацентарній недостатності.

**Актуальність.** До 10% вагітностей перебігають із внутрішньоутробною затримкою розвитку плода, результатом яких є народження дітей з масою тіла менше ніж 5 1/2 фунтів (2475 г) у терміні вагітності понад 37 тижнів. Цей стан підвищує ризик виникнення широкого спектра серйозних проблем зі здоров'ям. Причина до кінця не відома, але, на думку більшості лікарів, вона полягає в порушенні функції плаценти, зокрема, в погіршенні над-

ходження кисню і поживних речовин від матері до плода.

**Методи.** Вивчено експресію генів плаценти процесу, за допомогою якого послідовність ДНК-гена перетворюється в клітинні білки. Порівняно плаценти жінок, які народили дітей з нормальною масою тіла, і плаценти жінок, які народили дітей з низькою масою тіла. Виявлено значне підвищення білка humanin у другій групі. Цей білок захищає тканини від оксидантного стресу, який перешкоджає захисту організму від токсичних вільних радикалів.

**Висновки.** Отримані дані дадуть змогу дослідникам виявити в дітей, які народилися з низькою масою тіла, причини високого ризику виникнення ожиріння, гіпертонічної хвороби, захворювань серцево-судинної системи та діабету в дорослому віці.

## Лікарі створюють довгоочікувані базові показники прогресування пролапсу органів малого тазу Physicians create long-awaited baseline measure of pelvic organ prolapse progression

Liona Poon, Senior Author, King's College London

Published: March 6, 2018

Командою лікарів Балтімора проведено вимірювання провисання стінок піхви у понад тисячі добровольців щорічно протягом дев'яти років, у результаті чого повідомлено про створення довгоочікуваного базового рівня швидкості прогресування пролапсу органів малого тазу. Базовий рівень, на думку дослідників, має забезпечити основу для надійних досліджень та більш раціонального пошуку факторів, які запобігають виникненню пролапсу чи полегшують стан пацієнтки.

«Добра новина полягає в тому, що пролапс органів малого тазу прогресує повільно, — зазначає Вікторія Ханда, керівник відділення гінекології та акушерства в медичному центрі Джонса Хопкінса Байвью та перший автор дослідження, яке з'явиться в безрезневному номері American Journal of Obstetrics і Gynecology. — Це означає, що ми маємо багато часу для втручання, перш ніж виникне помітний дисконфорт, але необхідні додаткові дослідження,

що дозволять лікарям точно прогнозувати, які жінки матимуть важкий пролапс і потребуватимуть хірургічного втручання. Ми ще не знаємо ні всіх причин виникнення, ні того, які втручання є ефективними».

У 1996 р. міжнародною групою експертів запроваджено нескладну систему, що дає змогу виявляти ступінь пролапсу, вимірюючи відстань від відкритої вагінальної частини до передньої частини піхви (біля сечового міхура), до задньої стінки піхви (біля прямої кишки), а також до верху піхви (біля матки). Чим коротші відстані, тим гірша вагінальна підтримка.

«На жаль, не всі гінекологи вміють вимірювати ці відстані, і такі вимірювання не є частиною звичайних перевірок, оскільки ми досі не знаємо, як використовувати отриману інформацію для користі пацієнта», — зазначає Ханда.

З метою розробки базового посібника, Хандою та її колегами використано ці три виміри

для оцінювання прогресування пролапсу щорічно у 1224 добровольців, які відвідували клініки Балтімора і мали принаймні одну дитину протягом останніх 5–10 років. Жінок спостерігали протягом 2–9 років.

Приблизно у 20% досліджуваних жінок не виявлено жодних змін, у всіх інших учасниць дослідження відмічено поступове погіршення структур вагінальної підтримки. Найшвидший регрес встановлено у фронтальній опорі піхвової стінки, яка в середньому зменшувалася на 0,5 см кожні п'ять років.

«Це заспокоює, — зазначає Ханда. — Жінки, в яких виявлено легкий пролапс, не повинні хвилюватися і думати, що їм потрібна операція. Вагінальна підтримка не буде швидко погіршуватися, а може навіть і покращитися».

У дослідженні показано, що в жінок, які народили вагінально, пролапс прогресував на 5 років раніше, порівняно з тими, хто народив шляхом кесаревого розтину. Ханда наго-

лошує, що цю інформацію не слід використовувати для заохочення розродження шляхом кесаревого розтину, але вона дає змогу краще зрозуміти фактори ризику пролапсу (кілька вагінальних пологів пов'язані з підвищеним ризиком пролапсу органів малого тазу).

Нарешті, дослідниками встановлено, що *genital hiatus*, який також можна вимірювати під час вагінального дослідження, пов'язаний з вагінальною підтримкою. *Genital hiatus* — зовнішній вимір від сечового міхура до основи вагінального отвору — зазвичай ширший у жінок, які мали вагінальні пологи. Таке розширення зумовлене зменшенням підтримки всередині піхви та більш швидким прогресуванням пролапсу.

На наступному етапі дослідження групою заплановано оцінити 3-D ультразвукові дані малого тазу, показники м'язової сили та інші дані, зібрані в тих самих добровольців, для вивчення структури та функції м'язів у формуванні пролапсу.

## Вчені виявили альтернативний підхід до скринінгу прееклампсії Scientists discover an alternative approach to pre-eclampsia screening

Саллі Робертсон  
Published: March 14, 2018

У новому дослідженні встановлено, що альтернативний спосіб скринінгу для прееклампсії у вагітних жінок може бути точнішим за поточний рекомендований метод.

У дослідженні, яке називається програмою скринінгу прееклампсії Screening Programme for pRE-Eclampsia (SPREE) (Велика Британія), змінено сучасні погляди на рекомендації щодо регулювання гіпертонічних розладів під час вагітності.

Прееклампсія (ПЕ) — розлад, який характеризується високим кров'яним тиском, зустрічається у 2–3% вагітностей і може мати серйозні наслідки для здоров'я як матері, так і дитини.

У Великій Британії жінок із підвищеним ризиком ПЕ, які можуть отримати користь від прийому аспірину, визначають на підставі виявлення факторів материнського ризику та медичного анамнезу, окреслених Національним інститутом здоров'я та догляду (NICE).

Альтернативний підхід, який називається комбінованим тестом першого триместру, поєднує в собі відомі фактори ризику ПЕ з результатами біофізичних і біохімічних вимірювань, проведених під час вагітності від 11 до 13 тижнів.

У дослідженні SPREE ефективність цих двох підходів порівнювали на підставі даних,

отриманих у сімох пологових будинках Національної служби охорони здоров'я (НСЗ) Великої Британії в період із квітня по грудень 2016 р. Дослідження включали 16 747 вагітностей.

Як повідомлялося в журналі «Ultrasound in Obstetrics & Gynecology», ПЕ, що виникла в будь-який момент під час вагітності, спостерігалася у 473 (2,8%) вагітностей, а рання ПЕ — у 142 (0,8%).

При використанні NICE рекомендацій показники виявлення для всіх ПЕ та передчасних ПЕ становили 30,4% та 40,8%, порівняно з відповідними показниками 42,5% та 82,4% при застосуванні комбінованого тесту першого триместру.

Показано, що за допомогою комбінованого тесту першого триместру можна визначити приблизно 80% жінок, які матимуть ранню ПЕ, і, отже, в них будуть позитивні ефекти від профілактичного прийому аспірину.

«Дослідження SPREE виявило незаперечні переваги комбінованого скринінгу над загальноприйнятими методиками визначення груп жінок, які мають підвищений ризик розвитку прееклампсії. Настав час переглянути професійні рекомендації та відмовитися від використання checklist-based method для скринінгу».

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

Ю.В. Давыдова

## Фолиеводефицитные состояния и роль их коррекции в профилактике акушерских и перинатальных осложнений

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):63-68; doi 10.15574/PP.2018.73.63

Роль периконцепционной профилактики фолиеводефицитных состояний намного шире, чем профилактика только врожденных пороков развития, однако необходим дифференцированный подход к выбору препаратов и длительности их применения. С целью профилактики дефицитных состояний у планирующих беременность, беременных и кормящих грудью женщин могут применяться только витаминно-минеральные комплексы, зарегистрированные в статусе лекарственного средства, с доказанной эффективностью и высоким уровнем безопасности. Перечисленным требованиям в полной мере соответствует современный витаминно-минеральный комплекс Элевит® Пронаталь.

**Ключевые слова:** беременность, фолиевая кислота, профилактика дефицитных состояний, витаминно-минеральный комплекс.

### Folate deficiency and the role of its correction in prevention of obstetric and perinatal complications

Yu. V. Davydova

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

The role of preconceptional prevention of folate deficiency is much more than the prevention of congenital malformations only, however, a differentiated approach to the choice of drugs and the duration of their use is necessary. For the prevention of deficiency in women who are planning pregnancy, pregnant and those who breast-feed can only use vitamin-mineral complexes registered as therapeutic pharmaceutical agent with proven efficiency and a high safety profile. The modern vitamin-mineral complex Elevit® Pronatal fully complies with these requirements.

**Key words:** pregnancy, folic acid, prevention of deficiency, vitamin-mineral complex.

### Фолієводефіцитні стани і роль їх корекції у профілактиці акушерських та перинатальних ускладнень

Ю.В. Давидова

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

Роль периконцепційної профілактики фолієводефіцитних станів набагато більша за профілактику лише природжених вад розвитку, однак необхідний диференційований підхід до вибору препаратів та тривалості їх застосування. З метою профілактики дефіцитних станів у жінок, що планують вагітність, вагітних та тих, що годують грудьми, можуть застосовуватися лише вітамінно-мінеральні комплекси, зареєстровані у статусі лікарського засобу, з доведеною ефективністю та високим рівнем безпеки. Цим вимогам цілком відповідає сучасний вітамінно-мінеральний комплекс Елевіт® Пронаталь.

**Ключові слова:** вагітність, фолієва кислота, профілактика дефіцитних станів, вітамінно-мінеральний комплекс.

За последние годы получены дополнительные данные о фундаментальной роли метилирования ДНК в функционировании эпигенетического механизма, стартового в эмбриогенезе и определяющего здоровье взрослого человека. Адекватное метилирование может обеспечить только соответствующий метаболизм фолатов, включающий метаболизм аминокислот, биосинтез пурина и пиримидина, как строительных блоков для синтеза ДНК и РНК, а также образование первичного метилирующего агента S-аденозилметионина (SAM), являющегося универсальным донором для ДНК, гистонов, белков и липидов. Для обеспечения адекватного фолатного обмена во время беременности необходимо поступление надлежащего количества фолиевой кислоты в прекоцепционном периоде и в ранней гестации. Это создает максимально благоприятные условия для раннего развития плода, значительно снижает риски врожденных пороков развития, что доказано рядом масштабных эпидемиологических исследований.

При рассмотрении биологических эффектов фолиевой кислоты следует отметить, что сама

по себе фолиевая кислота — синтетическая диетическая добавка, которая присутствует в искусственно обогащенных пищевых продуктах и фармацевтических витаминах. Термин «фолат» (витамин B<sub>9</sub>, один из 13 эссенциальных витаминов) обычно используется в качестве общего названия для группы химически родственных соединений на основе структуры фолиевой кислоты. Витамин B<sub>9</sub> не может быть синтезирован *de novo* организмом и должен поступить либо из пищевых продуктов, либо из диетических добавок, при этом ни фолат, ни фолиевая кислота не являются метаболически активными и должны быть метаболизированы в 1–5-метилтетрагидрофолат (1-метилфолат), являющийся преобладающей микронутриентной формой, которая циркулирует в плазме и участвует в биологических процессах.

Уже доказано, что роль фолиевой кислоты в профилактике акушерских и перинатальных осложнений намного больше, чем простая профилактика рождения детей с врожденными пороками развития (табл. 1). Это объясняется тем, что адекватный фолатный обмен — базовая составляющая обеспечения различных



Таблица 2

Оценка факторов риска развития дефектов нервной трубки

Доказанные факторы риска	Относительный риск
Рождение детей с дефектом нервной трубки (ДНТ) в анамнезе	30
Прием препаратов вальпроевой кислоты и кармазепина	10–20
Сахарный диабет у матери до наступления беременности	2–10
Неадекватное обеспечение фолиевой кислотой	2–8
Влияние диоксина на отца ребенка	2
Предположительные факторы риска	относительный риск
Обеспечение матери витамином В <sub>12</sub>	3
Диарея у матери	3–4
Ожирение у матери	1,5–3,5
Гипертермия у матери	2

видов обмена, среди которых особую роль играет энергетический. Именно характер энергетического обмена имеет значение для раннего эмбрио- и хориогенеза, в которых важен обмен сигналами плода и материнского организма, регулирующий глубину инвазии ворсинок трофобласта. Адекватный хориогенез — залог успешного плацентогенеза, а значит формирование противoinфекционного барьера для защиты плода, адекватный ангиогенез (отсутствие предпосылок для развития преэклампсии) зависят от самых ранних сроков гестации, что позволяет настоятельно пропагандировать здоровый образ жизни, здоровое питание, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя) не только на этапе планирования беременности, но и на протяжении всего интерконцепционного периода. Результатом этого станет не только улучшение перинатальных исходов беременности, но и сохранение здоровья женщины репродуктивного возраста, как минимум, в отношении предупреждения гипертензивных нарушений и воспалительных осложнений.

Профилактика фолиеводефицитных состояний имеет и бесспорное медико-социальное значение, так как врожденные пороки сердца и центральной нервной системы становятся не только причиной около 50% (соответственно 40% и 10%) смерти детей во всем мире от врожденных аномалий, но и высокой заболеваемости, дистресса и серьезных физических, психологических и социальных нарушений у детей.

Таблица 1

Роль фолиевой кислоты в профилактике ряда акушерских и перинатальных осложнений

Осложнение	Влияние фолиевой кислоты
Врожденные пороки развития нервной трубки, сердечно-сосудистой системы	Контроль процессов инвазии трофобластов, раннего эмбриогенеза и хориогенеза
Преждевременные роды	Обеспечение нормальной функции иммунной системы, клеточного и гуморального иммунитета
Анемия беременных	Витамин В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> и железо — основные составляющие эффективного эритропоэза
Генетические полиморфизмы фолатного обмена	Обеспечение необходимым количеством фолиевой кислоты пациентом с потенциальным нарушением активности ферментов, участвующих в фолатном цикле, до 30–68%
Фолиеводефицитное состояние вследствие приема препаратов-антагонистов фолиевой кислоты	Обеспечение необходимым количеством фолиевой кислоты — профилактика плацентарных синдромов в данной группе пациенток

Причины врожденных аномалий остаются неизвестными в 50–60% случаев, эпигенетические и многофакторные причины выявляются в 20–25% случаев, хромосомные или генетические с единственной геной мутацией — почти в 15% случаев, эпигенетические, приобретенные и монофакторные под влиянием воздействия окружающей среды (тяжелая патология у матери, инфекции, медикаменты, ионизирующее излучение и алкоголь) — примерно в 10% случаев [8,9]. Среди всех факторов риска, представленных в таблице 2, первые выделенные четыре являются модифицируемыми, то есть высока вероятность снижения интенсивности повреждающего фактора при проведении соответствующих профилактических мероприятий.

Таким образом, роль фолиевой кислоты, как агента, обеспечивающего адекватность одноуглеродного метаболизма, влияющего на основные ДНК-процессы, бесспорна в отношении эпигенетического влияния, противодействия влиянию генетического полиморфизма, действию приобретенных и монофакторных причин.

Многочисленными исследованиями доказана эффективность дотации фолиевой кислоты в профилактике врожденных пороков развития. Национальный институт здравоохранения США и Институт медицины рекомендуют прием 600 мкг фолиевой кислоты ежедневно в первом триместре беременности и продолжение приема на протяжении всей беременности с последующим уменьшением до 500 мкг во время лактации [4,8,9].

Таблица 3

**Рекомендации канадских специалистов по профилактическому приему фолиевой кислоты**

Опция	Когорта	Доза фолиевой кислоты	Длительность приема
A	Пациентки без известных персональных рисков, планирование беременности	полноценная диета, прием фолиевой кислоты 0,4–1,0 мг	как минимум, 2–3 месяца до зачатия и в течение беременности, на протяжении всего периода грудного вскармливания
B	Пациентки с известными рисками, семейным анамнезом ДНТ, этнической группы высокого риска	(1) полноценная диета, ежедневный прием 5 мг фолиевой кислоты	(1) 3 месяца до зачатия и 10–12 недель после родов
		(2) ежедневный прием фолиевой кислоты 0,4–1,0 мг	(2) 12 недель после зачатия, в течение всей беременности и 4–6 недель после родов, или на протяжении всего периода грудного вскармливания
C	Пациентки с негативным комплаенсом в отношении приема медикаментов, не принимающие мер по контролю над рождаемостью, принимающие возможные тератогенные субстанции	пища, богатая фолатами, ежедневный прием 5 мг фолиевой кислоты	консультирование в отношении добавок фолиевой кислоты для предотвращения пороков развития плода и в отношении других положительных эффектов для здоровья

В настоящее время рекомендации США включают:

- для женщин с высоким риском наличия ребенка с ДНТ (предыдущий ребенок с ДНТ, семейный и личный анамнез ДНТ, получение препаратов-антагонистов фолиевой кислоты) — 5 мг фолиевой кислоты ежедневно до зачатия;
- для женщин репродуктивного возраста — от 0,4 до 1 мг фолиевой кислоты ежедневно в течение, по меньшей мере, 2–3 месяцев до зачатия, во время беременности и в послеродовом периоде.

Канадские рекомендации представлены в таблице 3 [10].

Среди профилактических мероприятий для улучшения перинатальных исходов одно из ведущих мест занимает профилактики преждевременных родов. Актуальность этой проблемы подтверждается тем, что, несмотря на ряд проведенных когортных исследований в отношении различных медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики, на сегодня есть только один перспективный метод с доказанной эффективностью — применение препаратов прогестерона. Однако применение данного метода ограничено когортой женщин с предшествующими преждевременными родами или с короткой шейкой матки, что составляет, соответственно, 3,3% и 1,7% всех беременных, находящихся в группе риска [1,3,6].

Необходимы методы, позволяющие проводить профилактику спонтанных преждевременных родов в больших группах женщин. Рядом исследований доказана связь между более низкими концентрациями фолиевой кислоты и более короткой продолжительностью

беременности. Кроме того, исследования на животных моделях показали, что продолжительность беременности может быть последствием неблагоприятных условий для зачатия и раннего эмбрио- и хориогенеза.

В США проведено исследование FASTER (1999–2002 г.), в которое вошли 34 480 женщин с одноплодной беременностью. Всех испытуемых опрашивали о дозе и продолжительности приема фолиевой кислоты в первом триместре гестации. Доказано, что в группе женщин, принимавших фолатные добавки в течение  $\geq 1$  года, частота спонтанных преждевременных родов была значительно ниже, чем в группе непринимавших (отношение риска 0,22 для родов в 20–28 недель, 0,45 — для родов в сроке 28–32 недели, 95% ДИ). Основным выводом данного исследования было то, что преконцепционный прием фолата уменьшает риск спонтанных преждевременных родов, и эта ассоциация была сильной, специфической, дозозависимой. Кроме того, продолжительность приема фолиевой кислоты может быть столь же важна, как и доза [1,3,4].

Положительное воздействие фолиевой кислоты на профилактику преждевременных родов можно объяснить тем, что нормальный обмен фолатов важен для иммунной функции, что, в свою очередь, является необходимым условием для противодействия аномальному воспалительному ответу, как одной из ведущих причин патогенеза преждевременных родов. У людей с фолидефицитными состояниями имеет место дисфункция клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета, кроме того, снижение фагоцитарных и бактерицидных способностей полиморфноядерных лейко-

цитов приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, в том числе к бессимптомной бактериурии. Получены доказательства, что профилактический прием фолиевой кислоты не только улучшает функцию иммунной системы, но и способствует снижению циркулирующих биомаркеров воспаления, включая  $\alpha$ 1-ацидный гликопротеин и С-реактивный белок [1,3,4].

Кроме того, в последнее время обнаружено несколько генетических вариаций в ключевых генах, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты, ответственных за развитие преждевременных родов. Один из таких вариантов включает делецию парной пары (bp) 19 гена в гене DHFR. Делеционный аллель DHFR 19-bp препятствует метаболизму фолата и переносу восстановленного фолата через плаценту.

Другим примером является изменение последовательности генов в гене SHMT1, что приводит к меньшей транскрипционной активности оксиметилтрансферазы-1 серина и связано с повышенным риском спонтанных преждевременных родов [1,3,6,8].

Как известно, во время беременности увеличивается объем циркулирующей крови, в основном за счет плазмы, что приводит к гемодилюции. Кроме того, увеличиваются потребности в железе для обеспечения нужд плода и матери, что приводит к изменениям эритропоэза. Для обеспечения адекватного эритропоэза необходимо наличие достаточных ресурсов трех основных субстанций: фолиевой кислоты, кобаламина (витамина В<sub>12</sub>) и железа, что обеспечит адекватный перенос метильной группы из 1-метилфолата в гомоцистеин через метилкобаламин для восстановления в метионин. Таким образом, в условиях низкого уровня фолата и/или витамина В<sub>12</sub> может возникнуть анемия, что требует приема доз фолиевой кислоты 0,4–0,8 мг и кобаламина на протяжении всей беременности [2,4,6,8].

Генетические вариации в некоторых случаях могут приводить к образованию протеинов с измененной биологической активностью, среди белков, принимающих участие в метаболизме фолатов, идентифицированы такие гены. Наиболее изучены метаболические процессы, действующие донатию метильных групп, которые регулируются ферментом MTHFR (метилтетрагидрофолат редуктаза). Выявлено, что в США до 60% населения гетерозиготные для генетического полиморфизма фермента MTHFR, но до 25% некоторых популяций являются гомозиготными для этих генетиче-

ских вариаций. В той или иной степени, эти полиморфизмы ухудшают превращение фолата в его активную форму 1-метилфолат. Так, у людей с признаками нарушенного метаболизма фолатов имеет место гомозиготность по общему варианту генотипа MTHFR 677C->T. При гомозиготном варианте имеет место нарушение метаболизма фолата и около 30% активности фермента, обнаруженного у пациентов с вариантом дикого типа (CC), а при гетерозиготном типе — 65% активности. При другом варианте полиморфизма MTHFR 1298 A->C гомозиготные индивидуумы могут проявлять каталитическую активность фермента, которая снижается до 68% активности дикого типа. В данных группах пациентов необходима тщательная профилактика фолиеводифицитных состояний [3,6,9,10].

В клинике беременности высокого риска особого внимания заслуживает когорта беременных, в лечении основной экстрагенитальной патологии которых применяются препараты, имеющие антифолатную активность.

Антагонисты фолиевой кислоты используются в лечении ряда заболеваний, включая лечение эпилептических приступов, нарушений настроения и инфекций мочевых путей. Антагонисты фолиевой кислоты можно разделить на две группы: ингибиторы фермента DHFR (сульфаметоксазол-триметоприм) и другие антагонисты фолиевой кислоты, состоящие, в основном, из противосудорожных препаратов (фенобарбитал, фенитоин, примидон и карбамазепин), а также спазмофен (спазмолитический препарат, который содержит низкие дозы фенобарбитала) и холестирамин. Рядом исследований (группа получавших ингибиторы DHFR составила 12546 человек, другие антагонисты фолиевой кислоты — 1565 человек) доказано повышение риска развития преэклампсии, тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки роста плода и антенатальной гибели плода (скорректированное отношение шансов, соответственно, 1,52, 1,77, 1,32, 1,22, 1,35). Это объясняется тем, что дефицит фолата может влиять на повышение частоты аномалий имплантации и плацентации, на ранние стадии формирования плаценты, особенно на регулирование инвазии трофобластов, а результаты этих ранних нарушений приводят к развитию плацентарных синдромов [1,3,6,8,9].

Поэтому в группе пациентов, получающих препараты с антифолатным действием для

лечения основного заболевания, необходимо проведение мультидисциплинарного преемственного консультирования, возможно, коррекция терапии и обязательная профилактика дефицита фолатов в период преемственной подготовки.

Итак, ключевыми моментами необходимости профилактики фолиевой кислотой в преемственном периоде и во время беременности являются следующие:

- роль преемственной профилактики фолиеводефицитных состояний намного шире, чем только профилактика врожденных пороков развития;
- необходим дифференцированный подход к дозированию и длительности профилактики фолиеводефицитных состояний;
- у женщин без доказанных нарушений фолатного обмена с профилактической целью преемственно доза фолиевой кислоты составляет 0,4–1,0 мг; Национальный институт здоровья США рекомендует дозу во время гестации 0,6 мг, с последующим переходом на 0,5 во время лактации при условии полноценного питания женщины;
- для профилактики дефицита железа и развития железодефицитной анемии, кроме обеспечения фолиевой кислотой, необходим прием витамина В<sub>12</sub>, железа и других необходимых организму матери нутриентов — в ходе преемственной подготовки, а также во время беременности и лактации. Чаще всего для этого используют доступные на рынке витаминно-минеральные комплексы (ВМК).

Учитывая серьезность описанных клинических ситуаций, решение о рекомендации таких ВМК должно основываться на четырех критериях ответственного выбора [7]:

1. Данный ВМК имеет регистрационное свидетельство лекарственного средства с полным регистрационным досье, включающим данные клинических исследований эффективности и безопасности препарата.

2. Производство ВМК, отвечающее высокому стандарту качества (подтвержденное сертификатом GMP), промежуточные контроли и методы анализа готовой лекарственной формы в соответствии с международными стандартами.

3. Соответствие состава и суточных доз активных ингредиентов ВМК современным

международным рекомендациям по преемственной подготовке для обеспечения профилактики врожденных пороков развития и анемии.

4. Доказательная база эффективности и безопасности применения готовой лекарственной формы ВМК по зарегистрированным показаниям.

Перечисленным требованиям в полной мере соответствует Элевит® Пронаталь — лекарственное средство, содержащее 12 витаминов, 7 макро- и микроэлементов в оптимальном для беременных количестве (А — 1,2 мг, В<sub>1</sub> — 1,6 мг, В<sub>2</sub> — 1,8 мг, В<sub>6</sub> — 2,6 мг, В<sub>12</sub> — 4 мкг, С — 100 мг, D<sub>3</sub> — 12,5 мкг, Е — 15 мг, биотин — 0,2 мг, пантотенат кальция — 10 мг, никотинамид — 19 мг, кальций — 125 мг, магний — 100 мг, фосфор — 125 мг, железо — 60 мг, медь — 1 мг, марганец — 1 мг, цинк — 7,5 мг, фолиевая кислота — 800 мкг).

На сегодняшний день Элевит® Пронаталь — единственный ВМК, предназначенный для беременных и планирующих беременность женщин, с клинически доказанной эффективностью в отношении предупреждения ряда врожденных пороков развития, что продемонстрировано в серии клинических исследований с участием 11 262 женщин [5].

## Выводы

1. В когорте планирующих беременность женщин с указанием в анамнезе на рождение детей с врожденными аномалиями, с наличием гипертензивных осложнений в предыдущей гестации, с анемией, наличием хронических заболеваний органов малого таза, с преждевременными родами в анамнезе, невынашиванием, для профилактики дефицитных состояний, а именно фолиеводефицитного состояния, могут применяться только ВМК, зарегистрированные в статусе лекарственного средства.

2. В клинике экстрагенитальной патологии, частота которой имеет тенденцию к повышению и, по данным различных авторов, составляет от 35% до 80%, возможно применение исключительно лекарственных средств с полным регистрационным досье.

3. Всем вышеописанным требованиям отвечает Элевит® Пронаталь — единственный ВМК для беременных и планирующих беременность с высоким уровнем безопасности и эффективности, что доказывают результаты масштабных клинических исследований.



**ЛИТЕРАТУРА**

- Behrman RE, Butler AS (Eds). (2007). Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine. Washington, DC: The National Academies Press.
- Bentley S, Hermes A, Phillips D et al. (2011). Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis. Clin Therapeut.33:204–210.
- Bodnar LM, Himes KP, Venkataramanan R et al. (2010). Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Clin Nutr.92:864–871.
- Bukowski R, Malone FD, Porter FT et al. (2009). Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med.6:e1000061.
- Czeizel AE. (2000). Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs.2(6):437–49.
- De Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. (2010). Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev. CD007950.
- Ministry of Health. (2006). Food and Nutrition Guidelines for Healthy Pregnant and Breastfeeding Women. A background paper. Wellington: Ministry of Health, New Zealand.
- Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. (2012). Periconceptional Folate Deficiency and Implications in Neural Tube Defects. Journal of Pregnancy. 2012. Article ID 295083
- Talaulikar VS, Arulkumaran S. (2011).Folic acid in obstetric practice: a review, Obstetrical and Gynecological Survey.66.4:240–247.
- Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P et al. (2007). Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Mother-risk Program. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can.29:1003–1026.

**Сведения об авторах:**

**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 19.08.2017 г.



*Dear Colleagues,*

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) invites you to participate in the XXII FIGO World Congress 2018, scheduled to take place in Rio de Janeiro, Brazil, from October 14th to October 19th 2018.

The unique, beautiful city of Rio will undoubtedly attract delegates from all over the world, and allows us to anticipate a successful Congress with over 8,000 delegates expected. The Congress will be held at the Rio Centro, Rio's conveniently located Convention and Exhibition Centre. Designed to securely host a large number of delegates, Rio Centro offers good facilities for all delegates, and is efficiently connected to the city centre and airport by public transport.

The FIGO World Congress is unique, being the only meeting related to the practice of obstetrics and gynaecology exhaustively addressing, during a full week, all aspects of women's health in the world. The scientific programme will cover cutting edge topics in daily practice, the most recent development and management of the rapidly evolving health care requirements, as well as the crucial challenges concerning low resource countries.

The lectures and sessions will be provided by worldwide recognised experts in the field of obstetrics and gynaecology, representatives of universities, private practice, major hospitals and health care institutions from around the globe.

For the industry, this XXII World FIGO Congress in Rio will represent a privileged opportunity to exhibit its developments, dynamics, excellence and expertise, and to share in the success of this most widely attended global meeting.

I look forward to welcoming you all to the FIGO World Congress in October 2018!

**Prof CN Purandare**  
FIGO and 2018 Congress President

<https://figo2018.org>

# Елевіт® Пронаталь – вітамінно - мінеральний комплекс з потужною доказовою базою



- На 92% знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки\*
- На 58% знижує ризик розвитку вад серця\*
- На 79% знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи\*
- На 81% знижує ризик розвитку вад кінцівок\*

\*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec;2(8):437-49.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація наведена в інструкції для застосування.  
РП №UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б.  
В майді використано графічне (художнє) зображення  
L.UK.MKT.CC.02.2017.0231





С.М. Дикусарова, О.М. Платонова, О.В. Хилобок-Яковенко

## Перинатальні висліди багатоплідної вагітності після запліднення *in vitro* та при спонтанних вагітностях

Медичний центр ТОВ «Ісида - IVF», м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):70-73; doi 10.15574/PP.2018.73.70

**Мета** — оцінити перинатальні висліди при багатоплідних вагітностях після запліднення *in vitro* порівняно зі спонтанними вагітностями.

**Пацієнти та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 375 історій пологів, що відбулися в Медичному центрі ТОВ «Ісида — IVF» (м. Київ) за 2010–2017 рр. та завершилися народженням 279 двійнь після запліднення *in vitro* та 96 — при спонтанній вагітності (група порівняння).

**Результати.** Ризик невиношування при вагітності, індукованій за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, є значно вищим. Кількість недоношених дітей (<37 тиж.) у групі запліднення *in vitro* становила 227 (41,1%), у групі самостійних двійнь — 63 (32,8%). За антропометричними показниками новонароджені групи запліднення *in vitro* відставали від дітей групи порівняння. Частота перинатальної патології в немовлят, народжених від матерів, які проходили процедуру запліднення *in vitro*, в 1,8 разу перевищувала відповідні показники в групі порівняння. У матерів, що проходили процедуру запліднення *in vitro*, в 1,2 разу частіше виникали порушення лактації. Рання неонатальна смертність у близнюків не залежала від виду запліднення і становила 4,0% для групи запліднення *in vitro* та 3,1% для групи порівняння.

**Висновки.** Частота перинатальної патології при багатоплідній вагітності, викликаній заплідненням *in vitro*, збільшується, що свідчить про доцільність подальшого розвитку репродуктивних технологій, які дають змогу проводити імплантацію одного ембріону.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, перинатальні висліди, репродуктивні технології.

### Perinatal outcomes of multiple gestation after in vitro fertilization and spontaneous pregnancies

S.M. Dykusarova, O.M. Platonova, O.V. Khilobok-Jakovenko

Medical Center Isida - IVF LLC, Kyiv, Ukraine

**Objective** - to evaluate perinatal outcomes in multiple gestations after in vitro fertilization compared with spontaneous pregnancies.

**Material and methods.** A retrospective analysis of 375 labour and delivery medical records that were provided in the Medical centre Isida — IVF LLC (Kyiv, 2010-2017), and resulted in 279 twin deliveries after in vitro fertilization and 96 twin deliveries after spontaneous pregnancy (the group of comparison).

**Results.** The risk of miscarriage during pregnancies induced by assisted reproductive technologies is significantly high. The proportion of premature infants (<37 weeks) in the in vitro fertilization group was 227 (41.1%), in the group of spontaneous twins - 63 (32.8%). Analysing the anthropometric indicators of newborns of the in vitro fertilization group, it was found that they were lower than in children of the comparison group. The perinatal pathology incidence in infants from mothers after in vitro fertilization procedure was 1.8 times higher than in the comparison group. The mothers who underwent in vitro fertilization procedure had 1.2 times more often lactation disorders. Early neonatal mortality in twins did not depend on the fertilization type and made up 4.0% for the in vitro fertilization group and 3.1% for the comparison group.

**Conclusions.** The perinatal pathology incidence in multiple gestations associated with in vitro fertilization increases, which can be illustrative of usefulness of further development of reproductive technologies that allow implantation of one embryo.

**Key words:** multiple gestations, perinatal outcomes, reproductive technologies.

### Перинатальные исходы многоплодной беременности после оплодотворения

#### *in vitro* и при спонтанных беременностях

С.Н. Дикусарова, Е.М. Платонова, Е.В. Хилобок-Яковенко

Медицинский центр ООО «Исида — IVF», г. Киев, Украина

**Цель** — оценить перинатальные исходы при многоплодных беременностях после оплодотворения *in vitro* по сравнению со спонтанными беременностями.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ 375 историй родов, произошедших в Медицинском центре ООО «Исида — IVF» (г. Киев) в 2010–2017 гг. и завершившихся рождением 279 двоен после оплодотворения *in vitro* и 96 — при спонтанной беременности (группа сравнения).

**Результаты.** Риск невынашивания при беременности, индуцированной с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, значительно выше. Количество недоношенных детей (<37 нед.) в группе оплодотворения *in vitro* составило 227 (41,1%), в группе самостоятельных двоен — 63 (32,8%). По антропометрическим показателям новорожденные группы оплодотворения *in vitro* отставали от детей группы сравнения. Частота перинатальной патологии у младенцев, рожденных от матерей, проходивших процедуру оплодотворения *in vitro*, в 1,8 раза превышала соответствующие показатели в группе сравнения. У матерей, которые проходили процедуру оплодотворения *in vitro*, в 1,2 раза чаще возникали нарушения лактации. Ранняя неонатальная смертность у близнецов не зависела от вида оплодотворения и составляла 4,0% для группы оплодотворения *in vitro* и 3,1% для группы сравнения.

**Выводы.** Частота перинатальной патологии при многоплодной беременности, вызванной в результате оплодотворения *in vitro*, увеличивается, что свидетельствует о целесообразности дальнейшего развития репродуктивных технологий, позволяющих проводить имплантацию одного эмбриона.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, перинатальные исходы, репродуктивные технологии.

Багатоплідна вагітність є одним із провідних чинників перинатальної патології [3, 4, 5, 9]. Якщо до кінця ХХ ст. епідеміологічні особливості народження близнюків здебільшого визначалися етнічними особливостями

(феномен племені йоруба) та віком матері [7], то з широким впровадженням репродуктивних технологій на перший план вийшли питання штучної індукції багатоплідної вагітності [4, 5, 7, 8]. Зростання ризику патології новона-

Таблиця

Розподіл новонароджених за групами спостереження

Діти	Двійні після ЗІВ (n=552)		Двійні при спонтанній вагітності (n=192)	
	абс.	%	абс.	%
Дівчатка	258	46,7	95	49,5
Хлопчики	294	53,3	97	50,5
Усього	552	100	192	100,0

роджених близнюків при цьому тісно корелює з передчасними пологам, синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода [2, 9].

Перебіг вагітності та пологів у жінок із багатоплідною вагітністю, обумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), супроводжується значною кількістю ускладнень, а її наслідки підвищують пренатальні втрати, переважно за рахунок передчасних пологів [2, 3, 8, 9]. За оцінками експертів, середній гестаційний вік для двієнь становить 35,3 тижня, для трієнь — 32,2 тижня, а для квадруплетної вагітності — лише 29,9 тижня [8].

За даними Теличко Л.В. (2015), перинатальні втрати в разі багатопліддя перевищують рівні, встановлені для вагітності одним плодом, у 3–7 разів [6]. Утім, недостатня доступність ДРТ для населення, відсутність загальнонаціонального реєстру багатоплідних вагітностей досі обмежували можливості дослідження перинатальних вислідів у жінок при вагітності, яка виникла за умови застосування ДРТ.

**Мета** дослідження — оцінити перинатальні вислиди при багатоплідних вагітностях після запліднення *in vitro* (ЗІВ) порівняно зі спонтанними вагітностями.

### Матеріали та методи дослідження

На підставі аналізу медичної документації Медичного центру ТОВ «Ісіда — IVF» (м. Київ) за 2010–2017 рр. визначено частотні характеристики перинатальної патології при багатоплідній вагітності. У проаналізованому масиві містилися записи про 279 двієнь після ЗІВ і про 96 — при спонтанній вагітності.

Аналіз стану живонароджених дітей проведено за шкалою Апгар. У групі жінок після ЗІВ народилося 552 дитини, з них 53,3% хлопчиків, 46,7% дівчаток, у групі самостійних двієнь (група порівняння) — 192 дитини, з них 50,5% хлопчиків, 49,5% дівчаток (табл.).

Монохоріальні біамніотичні двійні в групі ЗІВ становили 7 (2,5%), у групі порівняння —

9 (9,4%), з них 1 (1,04%) моноамніотична та 8 (8,3%) біамніотичних.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Результати досліджень оброблено з використанням частотного аналізу, дисперсійного аналізу за Фрідманом, проведено порівняння середніх за допомогою двовибіркового критерію Стьюдента. Статистичну обробку матеріалу здійснено за допомогою пакету Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США) [1].

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження, кількість недоношених дітей (<37 тиж.) у групі ЗІВ становила 227 (41,1%), у групі самостійних двієнь — 63 (32,8%),  $\chi^2=16,5$ , ( $p<0,0001$ ), (рис.). Таким чином, ризик невиношування при вагітності, індукованій за допомогою ДРТ, є значно вищим.

Середня вага новонароджених становила від  $2426,3\pm 25,3$  г у групі ЗІВ до  $2627,1\pm 41,6$  г

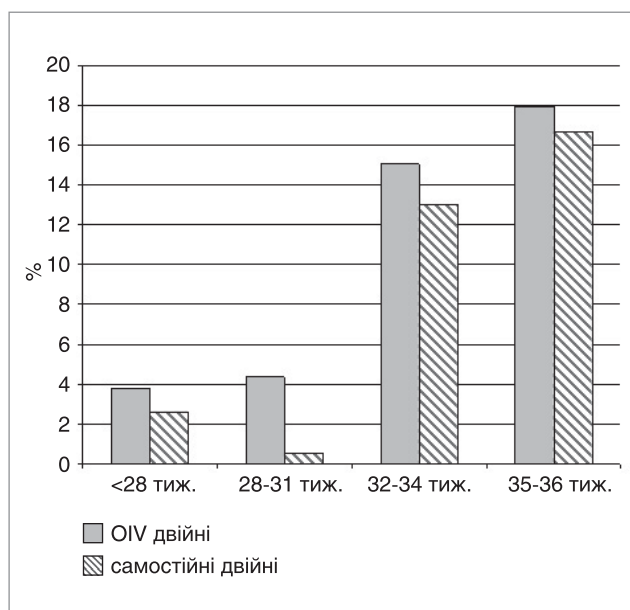


Рис. Частота передчасних пологів у жінок із багатопліддям



у групі порівняння ( $p < 0,05$ ); середній зріст — відповідно  $47,0 \pm 0,2$  см та  $48,1 \pm 0,3$  см ( $p < 0,05$ ). Тобто діти, народжені після ЗІВ, відставали за антропометричними показниками від народжених після спонтанних вагітностей.

Середня оцінка дитини за шкалою Апгар на 1-й хвилині була  $6,7 \pm 0,1$  балу в групі ЗІВ та  $6,9 \pm 0,1$  балу в групі порівняння, а на 5-й хвилині —  $7,2 \pm 0,1$  та  $7,5 \pm 0,1$  балу відповідно, що свідчить про подібність функціональних резервів при різних видах запліднення.

У частини новонароджених виникла неонатальна жовтяниця, яка потребувала немедикаментозного лікування. Фототерапія проводилась у 166 (30,1%) дітей у групі ЗІВ та у 47 (24,5%) дітей у групі порівняння. Криптогенний характер жовтяниці був у 13,9% пацієнтів після ЗІВ та 10,9% — при спонтанній вагітності ( $p > 0,05$ ). Подальший аналіз показав, що неонатальна жовтяниця, пов'язана з передчасним розродженням (P59.0), відмічалася відповідно у 15,8% та 12,0% випадків, а АВ0-конфлікт — лише в 1 (0,5%) випадку при спонтанній вагітності. Щодо випадків реінфузії, то цей патологічний стан зустрічався лише у 0,4% та 0,5% породіль відповідно.

Часто в новонароджених діагностувалася дисплазія кульшових суглобів (30,6% та 22,3% відповідно). Ознаки респіраторного дистресу були у 78 (14,1%) дітей, народжених після ЗІВ, та 14,1% — після спонтанної вагітності. Мала вага новонародженого, яка не відповідала терміну гестації, відмічалася у 15,8% дітей, народжених при застосуванні ЗІВ, та у 12,5% — при спонтанній вагітності.

У значної частини дітей спостерігалися вроджені вади, у тому числі серця (4,0% та 1,6% відповідно), сечової системи (0,2% — лише у групі ЗІВ), статевих органів (0,7% та 0,5%), кістково-опорної системи (3,4% та 2,6%). У 2,7% новонароджених групи ЗІВ відмічалися ознаки анемії, ще в 0,7% — геморагічна хвороба. В окремих випадках спостерігалися гемангіоми, у 4,5% групи ЗІВ та 4,7% групи порівняння — внутрішньошлуночковий крововилив, ще у 7,1% та 7,8% — субдуральні гематоми, у 2,4% та 0,5% — ознаки внутрішньої гідроцефалії у вигляді вентрикулодилатації. Незважаючи на те, що за окремими нозологічними формами досліджувані групи не різнилися, загальна кількість вродженої патології у групі ЗІВ значущо перевищувала таку в групі спонтанної вагітності ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що в жінок, які народили після ЗІВ, частіше визначалися проблеми з лактацією. Так, серед них у 49,5% випадків лактація була недостатньою, а у 9,4% випадків — відсутньою, тоді як у групі спонтанної вагітності таких випадків було відповідно 40,1% та 4,2%.

Кількість померлих дітей у групі ЗІВ становила 22 (4%) порівняно з групою порівняння — 6 (3,1%), тобто статистично не відрізнялася ( $\chi^2 = 0,25$ ,  $p > 0,05$ ). Основними причинами смерті були важкі вроджені вади розвитку та крайній ступінь незрілості.

Середній ліжко-день у групі ЗІВ становив  $10,4 \pm 0,6$  дня, що дещо перевищувало тривалість перебування в пологовому будинку роділь групи порівняння ( $9,7 \pm 0,5$  дня).

## Висновки

Ризик невиношування при вагітності, індукованій за допомогою ДРТ, є значно вищим. Кількість недоношених дітей (<37 тиж.) у групі ЗІВ становила 227 (41,1%), у групі самостійних двієнь — 63 (32,8%),  $\chi^2 = 16,5$ , ( $p < 0,0001$ ).

За антропометричними показниками, новонароджені групи ЗІВ відставали від дітей групи порівняння. Середня вага новонароджених у групі ЗІВ становила  $2426,3 \pm 25,3$  г, у групі порівняння —  $2627,1 \pm 41,6$  г, а середній зріст — відповідно  $47,0 \pm 0,2$  см та  $48,1 \pm 0,3$  см ( $p < 0,05$ ).

Частота перинатальної патології в немовлят, народжених від матерів, що проходили процедуру ЗІВ, у 1,8 разу перевищувала відповідні показники в групі порівняння.

У матерів, що проходили процедуру ЗІВ, в 1,2 разу частіше виникали порушення лактації.

Рання неонатальна смертність у близнюків не залежала від виду запліднення і складала 4,0% для групи ЗІВ та 3,1% для групи порівняння.

З огляду на вищу частоту перинатальної патології при багатоплідній вагітності, доцільним є розвиток медичних технологій, що дають змогу проводити імплантацію одного ембріону замість традиційної множинної підсадки.

Доцільним є катamnестичне спостереження за станом здоров'я близнюків, народжених після ЗІВ, у період новонародженості та ранньому дитячому віці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антамонов МЮ. (2006). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: 568.
2. Венцовский БМ, Поладич ИВ, Авраменко СА. (2016). Особенности раннего неонатального периода рожденных от многоплодной беременности, обусловленной применением ВРТ. Репродуктивное здоровье Восточная Европа. 2 (44): 152—161.
3. Камилова МЯ, Ходжиева ПИ. (2006). Перинатальные исходы у женщин с монохориальной и бихориальной беременностью. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 3: 52—55.
4. Маслянюк НА. (2010). Многоплодная беременность после экстракорпорального оплодотворения как фактор риска недоношенности и задержки внутриутробного развития. Журнал акушерства и женских болезней. 59; 1: 116—119.
5. Поладич ИВ. (2015). Современный взгляд на проблему многоплодной беременности. Украинский научно-медицинский молодежный журнал. 4 (91): 83—90.
6. Теличко ЛВ. (2015). Перинатальні аспекти багатоплідної вагітності. Здоровье женщины. 5: 163—167.
7. Ananth CV, Chauhan SP. (2017, Jun.). Epidemiology of Periviable Births: The Impact and Neonatal Outcomes of Twin Pregnancy. Clin Perinatol. 44 (2): 333—345.
8. Pourali L, Ayati S, Jelodar S, Zarifian A, Sheikh Andalibi MS. (2016, May). Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART compared with spontaneous pregnancy. Int J Reprod Biomed (Yazd). 14 (5): 317—322.
9. Ventskivsky BM, Poladich IV, Belayay VV, Kostenko OYu, Kazydub KS. (2015). The specific features of the course of pregnancy and delivery in women with multiple pregnancy. Медицина транспорта Украины. 3—4 (55): 8—15.

## Сведения об авторах:

**Дикусарова Светлана Николаевна** — к.мед.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, гл. врач Медицинского центра ТОВ «Ісида - IVF». Адрес: г. Киев, б-р В. Гавела (Ивана Лепсе), 65.

**Платонова Е. М.** — д.мед.н., доцент, магистр государственного управления, врач-педиатр высшей категории, консультант отделения неонатологии Медицинского центра ТОВ «Ісида - IVF». Адрес: г. Киев, б-р В. Гавела (Ивана Лепсе), 65.

**Хилбок-Яковенко Елена Владимировна** — врач-неонатолог высшей категории, заведующая отделения неонатологии Медицинского центра ТОВ «Ісида - IVF». Адрес: г. Киев, б-р В. Гавела (Ивана Лепсе), 65.

Статья поступила в редакцию 11.09.2017 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 оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем АРА (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.

УДК 618.39-021.3:575.191

В.Б. Ткаченко<sup>1</sup>, А.С. Раздайбедина<sup>2</sup>, І.І. Воробйова<sup>1</sup>

## Оцінка ризику спонтанного викидня залежно від генетичних характеристик жінки

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):74-79; doi 10.15574/PP.2018.73.74

**Мета** — вивчити зв'язок між одиночними нуклеотидними поліморфізмами Toll-подібних рецепторів, цитокінів, гена прогестерону та ризиком спонтанного абортів.

**Пацієнти та методи.** Досліджено одиночні нуклеотидні поліморфізми таких генів (TLR2 G753A, TLR4 C399T, TLR9G2848A, TGF-β1 C509T, PGR PROGINs, IL-6 G174C, IL-8 C781T, IL-10C592A, TNFα G308A) у 106 жінок, вагітність яких закінчилася викиднем, і у 74 жінок, які народили в строк без ускладнення вагітності. Усі жінки за національністю українки.

**Результати.** За отриманими даними, генотипи генів, які різко підвищують ризик спонтанного переривання вагітності, в порядку зменшення показника відношення шансів такі: TLR9 AA, IL-10 AA, TLR2 GA, PROGINs T2/T2, TLR4 CT, TLR9 GA, IL-10 CA, IL-6 GC, TGF-β CC. Найбільш значущими мутантними алелями досліджуваних генів, які значно підвищують ризик спонтанного переривання вагітності, в порядку зменшення показника відношення шансів є: TLR9A, TLR2A, IL-10A, TLR4T, TNFα A.

**Висновки.** Виявлені генотипи та алельні поліморфізми відіграють критичну роль у невиношуванні вагітності.

**Ключові слова:** викидень, спонтанний аборт, цитокіни, Toll-подібні рецептори, прогестерон, поліморфізм.

### Evaluation of risk of miscarriage depending on genetic characteristics of a woman

V.B. Tkachenko<sup>1</sup>, A.S. Razdaibiedina<sup>2</sup>, I.I. Vorobiova<sup>3</sup><sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

**Objective** — to study the relationship between the single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors, cytokines, progesterone gene and the risk of spontaneous abortion.

**Material and methods.** Single nucleotide polymorphisms of such genes (TLR2 G753A, TLR4 C399T, TLR9G2848A, TGF-β1 C509T, PGR PROGINs, IL-6 G174C, IL-8 C781T, IL-10C592A, TNFα G308A) were studied in 106 women whose pregnancy ended in miscarriage and in 74 women who delivered in term without any pregnancy complication. All participants were Ukrainian women.

**Results.** According to the data obtained, the genotypes of genes that dramatically increase the risk of spontaneous abortion in the order of decreasing odds ratio are as follows: TLR9 AA, IL-10 AA, TLR2 GA, PROGINs T2/T2, TLR4 CT, TLR9 GA, IL-10 CA, IL-6 GC, TGF-β CC. The most significant mutant alleles of the studied genes, which significantly increase the risk of spontaneous abortion, in order of decreasing odds ratios are as follows: TLR9A, TLR2A, IL-10A, TLR4T, TNFα A.

**Conclusions.** The detected genotypes and allelic polymorphisms play a critical role in miscarriage.

**Key words:** miscarriage, spontaneous abortion, cytokines, Toll-like receptors, progesterone, polymorphism.

### Оценка риска самопроизвольного выкидыша в зависимости от генетических характеристик женщины

В.Б. Ткаченко<sup>1</sup>, А.С. Раздайбедина<sup>2</sup>, И.И. Воробьева<sup>3</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев<sup>2</sup>Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина

**Цель** — изучить связь между одиночными нуклеотидными полиморфизмами Toll-подобных рецепторов, цитокинов, гена прогестерона и риском спонтанного аборта.

**Пациенты и методы.** Исследованы одиночные нуклеотидные полиморфизмы генов (TLR2 G753A, TLR4 C399T, TLR9G2848A, TGF-β1 C509T, PGR PROGINs, IL-6 G174C, IL-8 C781T, IL-10C592A, TNFα G308A) у 106 женщин, беременность которых закончилась выкидышем, и у 74 женщин, которые родили в срок без осложнения беременности. Все женщины по национальности украинки.

**Результаты.** По полученным данным, генотипы генов, резко повышающие риск спонтанного прерывания беременности, в порядке снижения показателя отношения шансов следующие: TLR9 AA, IL-10 AA, TLR2 GA, PROGINs T2/T2, TLR4 CT, TLR9 GA, IL-10 CA, IL-6 GC, TGF-β CC. Наиболее значимыми мутантными аллелями исследуемых генов, значительно повышающими риск спонтанного прерывания беременности, в порядке снижения показателя отношения шансов являются: TLR9A, TLR2A, IL-10A, TLR4T, TNFα A.

**Выводы.** Виявлені генотипи та алельні поліморфізми іграють критическу роль в невынашивании беременности.

**Ключевые слова:** выкидыш, спонтанный аборт, цитокины, Toll-подобные рецепторы, прогестерон, полиморфизм.

### Актуальність теми

Одна з провідних проблем акушерства — це передчасне переривання вагітності, яке спостерігається у 30% бажаних вагітностей і не має тенденції до зменшення [1, 18]. Навіть після ретельної експертизи в більш ніж 50% випадків причини втрати вагітності не відомі, а лікувальні заходи, спрямовані на діагностику причини викидня, не завжди ефективні [1]. Втрата вагітності вважається багатофакторною

патологією [2, 3, 18], і вивчення генетичних факторів, які можуть бути передумовою викидня, є сучасним і перспективним напрямом персоніфікованої медицини, спрямованої на профілактику різних акушерських ускладнень [4].

Нормальне забезпечення репродуктивної функції в жінок залежить від гармонійного функціонування нервових, імунних та ендокринних механізмів [11, 12, 13]. Три основні групи білків, які регулюють ці процеси і відпо-

відають за клітинну сигналізацію, імунні вроджені реакції та гормональний контроль під час вагітності, — це відповідно цитокини, Toll-подібні рецептори (TLR) та рецептори прогестерону (PGR) [5, 6, 15, 16].

Прийнято вважати, що передчасні пологи стимулюються надмірною продукцією прозапальних цитокинів, такі як фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-8 (IL-8) та інтерлейкін-6 (IL-6). Вони стимулюють синтез простагландинів — тригерів передчасних пологів [9]. Крім того, протизапальні цитокини, такі як інтерлейкін-10 (IL-10) і трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), також залучені до прогресування вагітності і розвитку плода [14, 17]. Однак давня парадигма про роль співвідношення Th1/Th2 факторів в успішному перебігу вагітності тепер вважається надмірним спрощенням [5, 8, 15]. Таким чином, під впливом різних поліморфних варіантів генів цитокинів відбувається різна їх продукція [5, 15]. Ось чому важливо визначити ефекти цитокинів у механізмах розвитку спонтанного абортів. Важливим є вивчення генів Т-клітин хелперів 1-го типу (Th1), цитокинів — TNF- $\alpha$ , IL-8 та IL-6, а також генів Т-клітин хелперів 2-го типу (Th2) цитокинів — IL-10 і TGF- $\beta$ 1 у процесах, що призводять до невиношування вагітності в різні терміни.

Поліморфізми TLR, унаслідок ідентифікації різних структурних компонентів інфекційних агентів, викликають індивідуальні зміни в морфофункціональній системі «мати—плацента—плід» [7, 10]. Мутації генів TLR часто асоціюються з дисбалансом у системі природного імунітету і, як наслідок, чутливість материнського організму до інфекцій збільшується. Це призводить до розвитку хронічних запальних процесів [7].

**Мета** дослідження — вивчити зв'язок між одиночними нуклеотидними поліморфізмами (SNP) TLR, цитокинів, гена PGR та ризиком спонтанного абортів.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 106 жінок із невиношуванням вагітності в анамнезі (основна група) і 74 жінки з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група), яких спостерігали в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» протягом 2015–2017 рр. Усі досліджувані жінки за національністю українки. Для ідентифікації SNP досліджуваних генів викори-

стовували зразки ДНК, виділені з ядер клітин периферичної крові. Ідентифікацію поліморфних алелей генів виконували за методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції.

Для визначення впливу запальних реакцій у патогенезі невиношування вагітності проводили генотипування промоторних ділянок із використанням таких поліморфних маркерів: G753A — для TLR2; C399T — для TLR4; G2848A — для TLR9; C509T — для TGF- $\beta$ 1; Progin — для PGR; G174C — для IL-6; C781T — для IL-8; C592A — для IL-10; G308A — для TNF $\alpha$ .

Для розрахунків використовували програму для статистики та графіки (версія 3.4.3). Для визначення різниці між частотою спостережуваних генотипів у жінок із невиношуванням вагітності і частотою генотипів у загальній популяції використовували  $\chi^2$ -критерій Пірсона з рівнем значущості 0,05 для кожного з генетичних поліморфізмів.

З урахуванням невідомих ефектів поліморфізмів досліджуваних генів на ризик викиднів, використовували як мультиплікативну, так і загальну адитивну модель успадкування. Визначали показник відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Причому першу алель визначали як дику, другу — як мутантну.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення індивідуального генетичного внеску в ризик втрати вагітності оцінювали індивідуальні впливи SNP генів на розвиток спонтанного переривання вагітності. Порівнювали генотипи і алельні частоти кожного з 9 досліджуваних генів (TLR2 G753A, TLR4 C399T, TLR9 G2848A, TGF- $\beta$ 1 C509T, PGR PROGINS, IL-6 G174C, IL-8 C781T, IL-10 C592A, TNF $\alpha$  G308A) в обстежених жінок основної та контрольної груп. Вивчали статистичні показники для кожного з досліджених поліморфізмів у досліджуваних групах жінок для мультиплікативної та адитивної моделі наслідування з подальшим аналізом тих генів, для яких різниця частот генотипу в групах була статистично значущою в обох моделях.



Таблиця 1

Статистичні показники для алелей гена TLR2 G753A за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
G	0,962	0,994	3,43	0,06	0,17	0,02–1,40
A	0,038	0,007			5,76	0,71–46,59

Таблиця 2

Статистичні показники для генотипів гена TLR2 G753A за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
GG	0,925	0,986	3,52	0,17	0,17	0,02–1,37
GA	0,075	0,014			5,96	0,73–48,71
AA	0,000	0,000			0,70	0,01–35,65

Таблиця 3

Статистичні показники для алелей гена TLR4 C399T за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
C	0,920	0,966	3,27	0,07	0,40	0,40–1,11
T	0,080	0,034			2,49	0,90–6,92

Таблиця 4

Статистичні показники для генотипів гена TLR4 C399T за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
CC	0,840	0,932	3,50	0,17	0,38	0,13–1,08
CT	0,160	0,068			2,64	0,93–7,50
TT	0,000	0,010			0,70	0,01–35,65

Таблиця 5

Статистичні показники для алелей гена TLR9 G2848A за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
G	0,462	0,858	58,27		0,14	0,08–0,24
A	0,538	0,142			7,03	4,12–12,01

Таблиця 6

Статистичні показники для генотипів гена TLR9 G2848A за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
GG	0,283	0,757	43,40		0,13	0,06–0,25
GA	0,358	0,203			2,20	1,10–4,39
AA	0,356	0,041			13,23	3,90–44,87

Таблиця 7

Статистичні показники для алелей гена PGR PROGINS за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
T1	0,882	0,858	0,45	0,5	1,24	0,66–2,30
T2	0,118	0,142			0,81	0,43–1,51

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена TLR2 G753A за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 1 та 2.

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена TLR4 C399T за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 3 та 4.

Результати дослідження алельного поліморфізму та генотипу гена TLR9 G2848A за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 5 та 6.

Результати дослідження аналізу поліморфізму алелей та генотипів гена PGR PROGINS за мультиплікативною моделлю наслідування та загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 7 та 8.

Таблиця 8

Статистичні показники для генотипів гена PGR PROGINS за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
T1/T1	0,811	0,730	4,92	0,09	1,59	0,79–3,23
T1/T2	0,142	0,257			0,48	0,22–1,02
T2/T2	0,047	0,014			3,61	0,41–31,59

Таблиця 9

Статистичні показники алелів гена TGF- $\beta$ 1 C509T за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		с2	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
C	0,670	0,608	1,45	0,23	1,31	0,84–2,07
T	0,330	0,393			0,76	0,49–1,18

Таблиця 10

Статистичні показники для генотипів гена TGF- $\beta$ 1 C509T за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
CC	0,425	0,324	1,88	0,39	1,54	0,83–2,86
CT	0,491	0,568			0,73	0,40–1,33
TT	0,085	0,108			0,77	0,28–2,09

Таблиця 11

Статистичні показники алелей гена IL-6 G174C за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
G	0,580	0,568	0,06	0,81	1,05	0,69–1,62
C	0,420	0,432			0,95	0,62–1,45

Таблиця 12

Статистичні показники для генотипів гена IL-6 G174C за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
GG	0,255	0,324	5,71	0,06	0,71	0,37–1,37
GC	0,651	0,486			1,97	1,07–3,62
CC	0,094	0,189			0,45	0,19–1,07

Таблиця 13

Статистичні показники алелей гена IL-8 C781T за мультиплікативною моделлю наслідування

Алель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
C	0,547	0,615	1,63	0,2	0,76	0,49–1,16
T	0,453	0,385			1,32	0,86–2,03

Таблиця 14

Статистичні показники для генотипів гена IL-8 C781T за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
CC	0,292	0,419	3,35	0,19	0,57	0,31–1,07
CT	0,509	0,392			1,61	0,88–2,94
TT	0,198	0,189			1,06	0,50–2,25

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена TGF- $\beta$ 1 C509T за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 9 та 10.

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена IL-6 G174C за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 11 та 12.

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена IL-6 IL-8 C781T за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 13 та 14.

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена IL-10 C592A за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 15 та 16.

Таблиця 15

Статистичні показники алелей гена IL-10 C592A за мультиплікативною моделлю наслідування

Алеель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
C	0,717	0,878	13,38	0,0003	0,35	0,20–0,62
A	0,283	0,122			2,85	1,60–5,07

Таблиця 16

Статистичні показники для генотипів гена IL-10 C592A за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
CC	0,509	0,757	13,68	0,001	0,33	0,17–0,66
CA	0,415	0,243			2,21	1,14–4,26
AA	0,075	0,000			12,86	12,86–226,33

Таблиця 17

Статистичні показники алелей гена TNF $\alpha$  G308A за мультиплікативною моделлю наслідування

Алеель	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
G	0,873	0,889	0,57	0,45	0,77	0,40–1,51
A	0,127	0,101			1,29	0,66–2,53

Таблиця 18

Статистичні показники для генотипів гена TNF $\alpha$  G308A за адитивною моделлю наслідування

Генотип	Частота		$\chi^2$	р	Відношення шансів	
	основна група	контрольна група			значення	95 % ДІ
GG	0,745	7,976	0,66	0,42	0,36	0,36–1,52
GA	2,55	0,203			0,66	0,66–2,75
AA	0,000	0,000			0,70	0,01–36,65

Результати дослідження поліморфізму алелей та генотипів гена TNF $\alpha$  G308A за мультиплікативною моделлю наслідування і загальною адитивною моделлю наслідування наведено в табл. 17 та 18.

Після статистичних розрахунків для досліджуваних генів ми знайшли SNPs алелі та генотипи, пов'язані з ризиком викидня.

SNP генотипи різко підвищують ризик спонтанного аборту: IL-10 AA (OR=12,86, p=0,001), IL-10 CA (OR=2,21, p=0,001), TLR9 AA (OR=13,23, p<0,0001) і TLR9 GA (OR=2,20, p<0,0001), TLR2 GA (OR=5,96, p=0,17), TLR4 CT (OR=2,64, p=0,17), PGR PROGINS T2/T2 (OR=3,61, p=0,09), IL-6 GC (OR=1,97, p=0,06), TGF- $\beta$  CC (OR=1,54, p=0,39).

Показано, що значно підвищують ризик спонтанного переривання вагітності такі мутантні алелі: TLR9A (OR=7,03, p<0,0001), IL-10A (OR=2,85, p=0,0003), TLR2A (OR=5,76, p=0,06), TLR4T (OR=2,49, p=0,07).

## Висновки

За отриманими даними, генотипи генів, які різко підвищують ризик спонтанного переривання вагітності, в порядку зменшення показника відношення шансів такі: TLR9 AA, IL-10 AA, TLR2 GA, PROGINS T2/T2, TLR4 CT, TLR9 GA, IL-10 CA, IL-6 GC, TGF- $\beta$  CC.

Найбільш значущими мутантними алелями досліджуваних генів, що значно підвищують ризик спонтанного переривання вагітності, в порядку зменшення показника відношення шансів є: TLR9A, TLR2A, IL-10A, TLR4T, TNF $\alpha$  A.

Отримані результати висвітлюють нові аспекти до патогенезу спонтанного переривання вагітності, з точки зору значущості впливу індивідуальних молекулярно-генетичних показників.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B et al. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 10: S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
- Thompson JL, Kuklina EV, Bateman BT, Callaghan WM, James AH, Grotegut CA. (2015). Medical and obstetric outcomes among pregnant women with congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 126: 346-354. doi: 10.1097/AOG.0000000000000973.
- Van Eerden L, Zeeman GG, Page-Christiaens GC, Vandenbussche F, Oei SG, Scheepers HC, van Eyck J, Middeldorp JM, Pajkrt E, Duvekot JJ, de Groot CJ, Bolte AC. (2014). Termination of pregnancy for maternal indications at the limits of fetal viability: A retrospective cohort study in the dutch tertiary care centres. *BMJ open*. 4: e005145.
- Dundar M, Uzak AS, Erdogan M, Akbarova Y. (2011). Prediction, prevention and personalisation of medication for the prenatal period: genetic prenatal tests for both rare and common diseases. *The EPMA Journal*. 2 (2): 181—195. doi:10.1007/s13167-011-0080-3.
- Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Ponnampalam S, Teoh TG, Bennett PR. (2012). Changes in the Th1: Th2 Cytokine Bias in Pregnancy and the Effects of the Anti-Inflammatory Cyclopentenone Prostaglandin 15—Deoxy- $\gamma$ 12,14- Prostaglandin J2. *Mediators of Inflammation*: 416—739. doi:10.1155/2012/416739.
- Jinfen JU et al. (2014). Toll-like Receptor-4 Pathway Is Required for the Pathogenesis of Human Chronic Endometritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 8.6: 1896—1900. PMC. Web. 30 Dec. 2017.
- Skevakis C, Pararas M, Kostelidou K et al. (2015). Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 180: 165—177.
- Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. (1993). Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today*. 14 (7): 353—610.1016/0167-5699(93)90235-D.
- Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. (2014). Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol*. 27 (5): 253.
- Daher S, Mattar R, Gueuvoghlian-Silva B, Torloni M. (2012). Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge. *American Journal of Reproductive Immunology*. 67 (4): 341—347.
- Abrams ET, Miller EM. (2011). The roles of the immune system in women's reproduction: evolutionary constraints and life history trade-offs. *Am J Phys Anthropol*. 146 (53): 134—54. doi: 10.1002/ajpa.21621. Review.
- Rakesh S et al. (2013). Lifestyle Factors and Reproductive Health: Taking Control of Your Fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. 11: 66. PMC. Web. 30 Dec. 2017.
- Marques-Pinto A, Carvalho D. (2013). Human Infertility: Are Endocrine Disruptors to Blame? *Endocrine Connections* 2.3: R15-R29. PMC. Web. 30 Dec. 2017.
- Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. (2013). Regulatory T cells and thymic pathogenesis of prenatal infection. *Reproduction*. 146: R191-R203.
- Prigoshin N, Tambutti M, Larriba J, Gogorza S, Testa R. (2004). Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause. *Am J Reprod Immunol*. 52: 36—41.
- Manuck TA, Major HD, Varner MW, Chettier R, Nelson L, Esplin MS. (2010). Progesterone receptor genotype, family history, and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 115: 765—70.
- Weel IC, Baergen RN, Rom?o-Veiga M, Borges VT, Ribeiro VR, Witkin SS et al. (2016). Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia. *PLoS ONE*. 11 (6): e0157584. doi:10.1371/journal.pone.0157584.
- Christiansen OB. (1996, Jul.-Aug.). A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update*. 2 (4): 271—93.

## Сведения об авторах:

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

**Раздайбедина А.С.** — каф. информатики и кибернетики КНУ имени Т. Шевченка. Адрес: г. Киев, пр. Академика Глушкова, 4д.

**Воробьева Ирина Ивановна** — д.мед.н., зав. научным родовым отделением для беременных с акушерской патологией с кабинетом УЗИ ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-64.

Статья поступила в редакцию 16.09.2017 г.



УДК 618.3:616.915-08-039.71

Н.К. Деменіна, Г.І. Іщенко

## Вплив інфекції кору на вагітність та методи профілактики (огляд літератури)

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):80-83; doi 10.15574/PP.2018.73.83

Проведено огляд опублікованої літератури для вивчення впливу інфекції кору на вагітність та інформування про необхідність профілактики. Не існує жодних доказів, які підтверджують зв'язок між перенесенням кору під час вагітності та вродженими вадами. Проте необхідність ефективного постконтактного захисту доведена рядом досліджень, які свідчать про високий ризик серйозних ускладнень у матері, втрати плода та недоношеність. Кір у пізні терміни вагітності також може призвести до перинатальної інфекції в новонародженого, що може бути пов'язано з високою смертністю та ризиком розвитку підгострого склерозуючого паненцефаліту.

**Ключові слова:** кір, вагітність, профілактика.

### Influence of measles on pregnancy and prevention methods (a literature review)

*Demeniina N.K., Ishchenko H.I.*

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

A review of published literature has been conducted to study the effect of measles infection on pregnancy and awareness raising of prevention necessity. There is no evidence to support the association between measles during pregnancy and congenital malformations. However, the need for effective post-exposure protection has been proven by a number of studies that shows a high risk of serious maternal complications, fetal loss and prematurity. Measles in late pregnancy may lead to perinatal infections in newborns, which may be associated with high mortality and the risk of subacute sclerosing panencephalitis.

**Key words:** measles, pregnancy, prevention.

### Влияние инфекции кори на беременность и методы профилактики (обзор литературы)

*Н.К. Деменіна, Г.И. Ищенко*

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

Проведен обзор опубликованной литературы для изучения влияния инфекции кори на беременность и информирование о необходимости профилактики. Нет никаких доказательств, подтверждающих связь между перенесением кори во время беременности и врожденными пороками. Однако необходимость эффективной постконтактной защиты доказана рядом исследований, свидетельствующих о высоком риске серьезных осложнений у матери, потери плода и недоношенность. Корь в поздние сроки беременности также может привести к перинатальной инфекции у новорожденного, что может быть связано с высокой смертностью и риском развития подострого склерозирующего паненцефалита.

**Ключевые слова:** корь, беременность, профилактика.

Кір — одне з найбільш поширених вірусних захворювань людини, від якого страждає понад 95% уражених осіб за відсутності вакцинації, поширюється за допомогою дихального шляху і залишається основною причиною смертності дітей, особливо в країнах, що розвиваються [22, 25, 40]. У зв'язку з введенням імунізації проти кору в 1997 р., структура пацієнтів змінилася: зменшилося число хворих дітей, водночас почали реєструватися випадки захворювання серед дорослих. Ця зміна вікової структури позначила нову, раніше неактуальну проблему — кір у вагітних.

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2011 р. від кору померло 158 тис. осіб, більшість з яких становили діти віком до 5 років. Понад 95% випадків смерті від кору реєструється в країнах із низьким рівнем доходу і слабкими інфраструктурами охорони здоров'я [39]. Великомасштабна вакцинація проти кору сприяла різкому зниженню рівнів захворюваності і смертності в усьому світі. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи в боротьбі з кором, хвороба не усунена і в благополучному європейському регіоні, в якому, як і раніше, реєструються спалахи захворювання. Вже з січня по липень 2011 р. у 40 із 53 країн

європейського регіону зафіксовано 26 025 випадків захворювання. З усіх випадків 11 закінчилися смертю [40]. Про великі спалахи повідомлялося у Франції (14 949), Італії (5189), Румунії (4189), Іспанії (3802) і ряді інших країн [39]. Отже, кір може, як і раніше, становити загрозу здоров'ю, особливо в дітей першого року життя [14]. Тому визначення оптимального віку для вакцинації проти кору є важливою проблемою охорони здоров'я. У разі ранньої вакцинації трансплацентарні материнські антитіла можуть нейтралізувати вакцинний антиген до того, як сформується специфічна імунна відповідь, а її проведення в пізніші терміни може підвищити ризик виникнення захворювання в дитини, отже, розвитку тяжких ускладнень [17]. Слід зазначити, що в умовах елімінації вірусу кору значно знижуються рівні материнських антитіл і тривалість їх збереження, а значить, і тривалість захисту в новонароджених. Материнські антитіла, індуковані вакциною, зникають швидше, ніж утворилися внаслідок природної хвороби [17, 26]. У зв'язку з цим можна припустити, що збільшення охоплення населення щепленням, у тому числі дорослого, буде супроводжуватися народженням дітей, які мають материнські антитіла, індуковані вакциною [17].

Водночас, наявність антитіл у матері не є прямим підтвердженням того, що вони будуть трансплацентарно передані новонародженому. У даний час існують докази, що передача антитіл імуноглобуліну класу G (IgG-антитіл) залежить від багатьох чинників: материнського рівня загальних і специфічних IgG-антитіл, гестаційного віку новонародженого, стану фетоплацентарного комплексу, стану підкласів IgG, природи антигену [32].

Захворювання починається катаральним періодом, який характеризується гострим початком із підвищенням температури до 38–40°C, слабкістю, загальним нездужанням, головним болем, зниженням апетиту. Катаральний синдром представлений кашлем, гіперемією зів, чханням, нежиттю, світлобоязню, кон'юнктивітом. Особа стає одутлою, збільшуються різні групи шийних лімфатичних вузлів. З 2-го дня хвороби на слизовій твердого

та м'якого піднебіння з'являється корова енантема у вигляді червоних плям неправильної форми. У цей же час на слизовій щік біля малих корінних зубів з'являються дрібні білясті цятки, з віночком гіперемії по периферії, які не зливаються один з одним і підносяться над слизовою оболонкою (плями Бельського—Філатова—Коплика). Середня тривалість цього періоду становить 2–4 дні [2, 5, 8, 28].

До кінця катарального періоду спостерігається деяке зниження температури.

Наступний період висипань знаменується новим підвищенням температури, посиленням інтоксикаційного і катарального синдромів, а також появою висипань. Коровий висип з'являється, як правило, на 4–5-й день хвороби і характеризується етапністю: у перший день висип з'являється за вухами, на обличчі та шиї, на другий — на тулубі, на третій день до процесу залучаються розгинальні поверхні рук і ніг,

Таблиця

Дані літератури щодо випадків кору під час вагітності за останні десять років

Рік	Джерело	Кількість випадків	Вагітність і неонатальні наслідки	Материнські результати	Коментарі
2009	Ohij et al. [29]	1	Передчасні пологи, вроджений кір із проявами шкірного висипу	Передчасні пологи	Японія; час між висипом та пологами — 4 дні; профілактичний імуноглобулін, призначений для новонародженого
2010	Baron et al. [10]	1	Аборт у зв'язку з передчасним розривом плодових оболонок у терміні вагітності 16 тижнів		Ізраїль; ідентифікація вірусу в тканині плаценти
2010	Go et al. [20]	1	Недоношеність, немає доказів вродженого кору	Передчасні пологи	Японія; час між висипом та пологами — 1 день; профілактичний імуноглобулін, призначений для новонародженого
2012	Huoi et al. [23]	13	1 передчасні пологи	6 (46%) випадків, які потребують госпіталізації, 4 (31%) випадки пневмонії	Франція, 2010–2011 рр. — спалах у Ліоні
2012	Peruzzo et al. [33]	1	Вроджений кір із шкірним висипом		Швейцарія; час між висипом та пологами — 0 днів; профілактичний імуноглобулін, призначений для новонародженого
2014	Ali et al. [6]	61	3 53 пологів 40 (75,5%) термінових пологів, 6 (11,3%) абортів, 4 (7,5%) передчасні пологи, 3 (5,7%) мертвонародження	11 випадків материнської смертності (18,0%); 9 — пневмонія, 1 — енцефаліт, 1 внутрішньочерепний крововилив; у тому числі 8 — протягом внутрішньоутробного періоду), 35 (57,4%) — неясного генезу	Судан; 46 (75,4%) випадків без допологової підготовки; 12 (19,7%) — вакциновані; 32 (52,5%) — не вакциновані; 17 (27,8%) — статус вакцини невідомий
2013	Giusti et al. [18]	2	2 випадки недоношеності, 2 випадки безсимптомного вродженого кору	Передчасні пологи	Франція; час між висипом та пологами — відповідно 14 та 3 дні; профілактичний імуноглобулін, призначений для 1 новонародженого
2014	Ogbuanu et al. [30]	55	Із 42 відомих неонатальних наслідків 7 (16,7%) мимовільних викиднів, 4 (9,5%) випадки внутрішньоутробної загибелі плода, 9 (21,4%) випадків недоношеності; з 31 живонародженого 3 (9,7%) неонатальні смертності; з 18 випадків відомої маси тіла при народженні 7 (38,9%) новонароджених із низькою масою тіла при народженні	33 (60%) випадки діареї, 22 (40%) — пневмонія, 3 (5%) — енцефаліт, 5 (9,3%) — материнська смертність; з 42 випадків кровотечі 3 (7,1%) випадки надмірної кровотечі	Намібія; 2009–2010 рр. — ретроспективне контрольоване дослідження
2014	Casalegno et al. [11]	13	1 (7,7%) випадок недоношеності	11 (84,6%) випадків лихоманки, 4 (30,8%) випадки пневмонії	Франція; 2011 р. — спалах у Ліоні

включаючи пальці. Найбільша кількість елементів висипу на обличчі, найменша — на ногах. Висип складається з дрібних рожевих плям і папул, схильних до злиття, тому в подальшому елементи стають великими, неправильної форми, яскраво рожеві, в подальшому висип має бурий колір за рахунок пігментації та лушиться [4, 5, 28].

Інтоксикаційний синдром у хворих дорослих виражений інтенсивніше, ніж у дітей, і характеризується млявістю, розбитістю, сонливістю, зниженням працездатності та апетиту, головним болем. Зберігається продуктивний кашель. При аускультатії відзначається жорстке дихання, можуть бути сухі свистячі хрипи.

З боку серцево-судинної системи відзначається глухість тонів, тахікардія, зниження артеріального тиску. У сечі може виявлятися протеїнурія, циліндрурія і еритроцитурія [27].

Кір під час вагітності пов'язаний зі згубним впливом на перинатальні наслідки, а також важкі ускладнення в матері і плода.

При захворюванні в ранні терміни вагітності вірус проникає через ще не сформовану плаценту і може викликати в плода вади розвитку у вигляді ураження центральної нервової системи з можливим недоумством дитини (олігофренія), серцево-легеневі захворювання запального характеру з можливим летальним наслідком. Однак імовірність виникнення вад розвитку в плода при коровій інфекції в матері значно менша, ніж при краснусі, за якої хворим вагітним у першому триместрі фахівці завжди рекомендують перервати вагітність. Тому перенесена на початку вагітності кір потребує вирішення питання про збереження вагітності окремо в кожному випадку.

На пізніх термінах вагітності, коли основні системи плода вже сформовані, кір може приводити до перинатальної інфекції в немовляти, що, в свою чергу, може спричинити високий ризик розвитку підгострого склерозуючого паненцефаліту [32, 40].

У даній статті пропонуємо огляд результатів медичної літератури за останні десять років щодо кору під час вагітності (табл.). Незважаючи на меншу кількість випадків летальності, яка зазначається в старих публікаціях [15], останнім часом повідомляється про випадки кору, пов'язані з високим рівнем материнської, внутрішньоутробної та неонатальної смертно-

сті в слаборозвинених країнах. Це може бути пов'язане з відсутністю вакцинації або незавершеною материнською вакцинацією, а також станом пренатальної та постнатальної допомоги, включаючи профілактику імуноглобуліном [39].

У цьому ретроспективному аналізі виявлено, що вагітні жінки мають значно вищий ризик несприятливих результатів для матері, плода та новонароджених порівняно з вагітними без кору. Протягом останнього століття попередні дослідження материнських, плодових і неонатальних ускладнень кору під час вагітності в інших умовах свідчать про можливість збільшення ризику захворюваності та смертності [7, 9, 12, 13, 15, 16, 19, 21, 25, 31, 36]. Останні дослідження в розвинених країнах вказують на нижчий рівень захворювань материнських, плодових і новонароджених, що пов'язано з поліпшенням медичного спостереження матері та профілактичним використанням імуноглобуліну для немовляти [9, 12, 19]. При підвищенні імунітету кору в жінок дітородного віку зменшується частота виявлення гестаційного кору, а також знижуються рівні захворюваності та смертності матерів, плода та новонароджених [22].

За даними Південно-австралійських інструкцій з перинатальної практики, значно поширені програми імунізації дітей (у 1999 р. 91% загальної чисельності населення у віці від 12 до 18 років були імунізовані) в Австралії зменшили частоту захворюваності на кір під час вагітності. Кір часто є серйозним захворюванням, яке може бути ускладнене середнім отитом (7%) або бронхопневмонією (6%) у загальній популяції. Гострий енцефаліт зустрічається в межах від 2 до 10 на 10000 зареєстрованих випадків у загальній популяції, при цьому рівень смертності становить 10–15%. Близько 15–40% уражених мають постійні пошкодження мозку [37].

Ризик патології розвитку плода при гострому первинному інфікуванні вірусом кору під час вагітності значний. Для підтвердження або спростування факту недавнього інфікування, крім дослідження крові вагітної на АТ і авідності IgG методом ІФА, виявлення РНК вірусу методом ПЛР, для визначення стану плода проводять детальне УЗД (скринінгові дослідження у II і III триместрі) [24, 38].

## ЛІТЕРАТУРА

- Буданов ПВ. (2013). Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. Автореферат дис. д-ра мед. наук. Москва: 48.
- Возиянова ЖИ. (2000). Инфекционные и паразитарные болезни. Киев: Здоровье. 3: 791–818.
- Онищенко ГГ. (2012). Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — октябрь 2012 г. Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 4: 3–4.
- Покровский ВИ, Пак СГ, Брико НИ, Данилкин БК. (2004). Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник. Москва: ГЭОТАР-медиа: 379–386.
- Ющук НД, Венгеров ЮЯ. (2003). Инфекционные болезни. Учебник. Москва: Медицина: 354–362.
- Ali AA, Abdelhameed O, Abdallah TM. (2014). Case-fatality rate associated with measles during pregnancy in Kassala, eastern Sudan. *Int J Gynaecol Obstet.* 124: 261–2.
- Ali ME, Albar HM. (1997). Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 59: 109–13.
- American Academy of Pediatrics: Measles (2009). In: Pickering LK ed. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease.* Elk Grove, Ill: American Academy of Pediatrics: 385–396.
- Atmar RL, Englund JA, Hammill H. (1992). Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 14: 217–26.
- Bar-On S, Ochshorn Y, Halutz O, Aboudy Y, Many A. (2010). Detection of measles virus by reverse-transcriptase polymerase chain reaction in a placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 23: 935–7.
- Casalegno JS, Huisoud C, Rudigoz R, Massardier J, Gaucherand P, Mekki Y. (2011). Measles in pregnancy in Lyon France. *Int J Gynaecol Obstet.* 126: 248–51.
- Chiba ME, Saito M, Suzuki N, Honda Y, Yaegashi N. (2003). Measles infection in pregnancy. *J Infect.* 47: 40–4.
- Christensen PE, Schmidt H, Bang HO, Andersen V, Jordal B, Jensen O. (1953). An epidemic of measles in southern Greenland, 1951; measles in virgin soil. II. The epidemic proper. *Acta Med Scand.* 144: 430–49.
- Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Massari M, Pizzuti R, Nicoletti L, D'Argenzio A, de Campora E, Marchi A, Lombardo A, Salmasso S. (2006). Assessment of measles incidence, measles-related complications and hospitalizations during an outbreak in a southern Italian region. *J Vaccine.* 24; 9: 1332–1338.
- Dyer I. (1939). Measles complicating pregnancy. *South Med J.* 33: 5.
- Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. (1993). Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol.* 82: 797–801.
- Gagneur A, Pinquier D, Aubert M, Balu L, Brissaud O, De Pontual L, Gras Le Guen C, Hau-Rainsard I, Mory O, Picherot G, Stephan JL, Cohen B, Caulin E, Soubeyrand B, Reinert P. (2008). Kinetics of decline of maternal measles virus-neutralizing antibodies in sera of infants in France in 2006. *J Clin Vaccine Immunol.* 15 (12): 1845–1850.
- Giusti D, Burette J, Nguyen Y, Leveque N, Graesslin O, Andreoletti L. (2013). Virological diagnosis and management of two cases of congenital measles. *J Med Virol.* 85: 2136–8.
- Gershon AA. (1990). Chickenpox, measles and mumps. In: Remington JS, Klein J, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia: W.B. Saunders: 395–445.
- Go H, Hashimoto K, Imamura T, Sato M, Kawasaki Y, Momoi N et al. (2010). An extremely low body weight infant born to a mother with measles. *J Perinatol.* 30: 146–8.
- Gremillion DH, Crawford GE. (1981). Measles pneumonia in young adults. An analysis of 106 cases. *Am J Med.* 71: 539–42.
- Hope-Simpson RE. (1952). Infectiousness of communicable disease in the household (measles, chickenpox and mumps). *Lancet.* 2: 549–552.
- Huoi C, Casalegno JS, Benet T, Neuraz A, Billaud G, Eibach D et al. (2012). A report on the large measles outbreak in Lyon, France, 2010 to 2011. *Euro Surveill.* 17: 20264.
- Infections and Rashes in Pregnancy. (2016). *A Guide for Health Professionals (revised edition):* 23–24.
- Jespersen CS, Lttauer J, Sagild U. (1977). Measles as a cause of fetal defects. A retrospective study of ten measles epidemics in Greenland. *Acta Paediatr Scand.* 66: 367–72.
- Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. (2010). Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ.* 340: 1626.
- MKidd M, Maxwell D. (2009). Prenatal diagnosis and management of fetal infections. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 11: 108–116.
- Moss WJ, Griffin DE. (2012). Measles. *Lancet.* 379: 153–164.
- Ohji G, Satoh H, Satoh H, Mizutani K, Iwata K, Tanaka-Taya K. (2009). Congenital measles caused by transplacental infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2009. 28: 166–7.
- Ogbuanu IU, Zeko S, Chu SY, Muroa C, Gerber S, De Wee R et al. (2014). Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009–2010. *Clin Infect Dis.* 58: 1086–92.
- Packer AD. (1950). The influence of maternal measles (morbilli) on the unborn child. *Med J Aust.* 1: 835–8.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. (2012). IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies (Review Article). *Clin Dev Immunol.* Article ID 985646: 13. doi:10.1155/2012/985646J.
- Peruzzo M, Giannini O, Bianchetti MG. (2012). Measles in a mother and her newborn baby. *Arch Dis Child.* 97: 660.
- Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M. (1999). Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *J Rev Reprod.* 4 (2): 81–89.
- Simister NE. (1998). Human placental Fc receptors and the trapping of immune complexes. *J Vaccine.* 16 (14–15): 1451–1455.
- Stein SJ, Greenspoon JS. (1991). Rubella during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 78 (5 pt 2): 925–9.
- The Communicable Diseases Network Australia (CDNA). Measles National Guidelines for Public Health Units. CDNA interim guideline: amendment to contact management, 2014.
- Williams L, Morrow B, Shulman H, Stephens R, D'Angelo D, Fowler CI. (2006). PRAMS 2002 Surveillance Report. Atlanta, GA: Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention.
- World Health Organization (2013). Progress in global control and regional elimination of measles, 2000–2011. *Week epidemiol rec.* 88: 29–36.
- World Health Organization. Measles outbreaks: Regions of the Americas, Europe and Africa. *Global Alert and Res*

## Сведения об авторах:

Деменина Надежда Каземировна — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Ищенко Анна Ивановна — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Статья поступила в редакцию 25.09.2017 г.



Н.Л. Аряев, К.К. Васильев, Ю.В. Десятская

## История Одесской ассоциации врачей-педиатров и неонатологов (к 100-летию юбилею)

Одесский национальный медицинский университет, Украина

«Я прихожу сюда, чтобы учиться. Если каждый из нас принесет сюда хоть крупицу знания и опыта, тогда все мы составим одно великое и целое, и наше общество будет процветать»

(И.А. Дрей, хирург, почетный член Одесского общества врачей)

Вековая история Одесского общества детских врачей неразрывно связана с историей одесской педиатрии. До XIX в. самостоятельного учения о детских болезнях фактически не существовало, не было ни педиатров, ни детских больниц. Большинство лечебных и гигиенических мероприятий переносилось на детей чисто механически, без учета их анатомических и физиологических особенностей, хотя еще в I веке нашей эры Цельс пришел к выводу, что детей следует лечить иначе, чем взрослых. В формировании педиатрии как самостоятельной дисциплины важную роль сыграло не только накопление профессиональных знаний и умений с последующим открытием педиатрических кафедр на медицинских факультетах университетов, но формирование различных институтов гражданского общества, принципиально изменяющих отношение к детям. В 1872 г. знаменитый немецкий педиатр Генох, возглавлявший детское отделение университетской больницы в Берлине, учредил первую в Европе кафедру детских болезней, а в 1879 г. кафедра педиатрии появилась и в Парижском университете. Первое в мире общество детских врачей создано в Германии в 1884 г. (Фрейбург), далее — в Санкт-Петербурге (1885 г.), Москве (1892 г.), Париже (1899 г.).

Географическое расположение Одессы предопределило ее интенсивное развитие как всемирного торгового города. Быстрый рост численности населения способствовал увеличению числа работающих здесь врачей. В городе того периода начала формироваться многонациональная врачебная корпорация. В Одессе работали врачи не только из многих регионов Российского государства, но и с Италии, Греции, Великобритании, много было немецких и французских врачей. Консилиумы

у постели больных способствовали взаимному обмену мнениями и практическим опытом между одесскими врачами и их зарубежными коллегами. Потребность во взаимном профессиональном общении подтолкнула некоторых врачей образовать кружок для чтения или, если точнее сказать, для общего абонемента «на известные в то время медицинские газеты» [1, 2]. В досоветский период истории эти общества оказали заметное влияние на становление общественной медицины, на развитие медицинской науки и медицинского дела.

В 1849 г. в городе создано Общество одесских врачей (ООВ), которое стало одним из первых медицинских обществ в Украине. Непосредственным толчком к образованию ООВ послужила эпидемия холеры. В 1848 г. в Одессе с 29 мая по 31 августа зарегистрировано 5755 заболевших (из них 1861 человек умер) при общем количестве жителей в городе около 96 тыс. [2, 3]. Борьбу с эпидемией возглавил «Предохранительный против холеры комитет». Врачи, состоящие в Комитете, получив разрешение военного губернатора, стали собираться на «особые заседания, имевшие целью медицинские совещания для изыскания возможных способов, как к предохранению, так и пользованию заболевших холерою больных». Первое заседание состоялось 16 июня 1848 г. в здании Лечебницы для проходящих. На заседаниях заслушивались отчеты о деятельности временных (открытых в связи с эпидемией холеры) и постоянных госпиталей, наблюдения из частной практики. Заседания сопровождались оживленными прениями, всегда интересными и поучительными. Эти «Особые заседания» выявили потребность врачей, работавших в Одессе, к более тесному профессиональному общению. Тогда и было решено учредить

медицинское общество. Для этого была разработана программа занятий общества, которое назвали «Общество одесских врачей». В следующем 1849 г. министром внутренних дел графом Л.А. Перовским (1792–1856 гг.) был утвержден Устав ООВ. Членами-учредителями ООВ стали 20 врачей, из них воспитанниками немецких университетов были шестеро врачей, французских — четверо, австрийского — один, а остальные — российских: Харьковского, Виленского (ныне — Вильнюсский) и Дерпского (ныне — Тартуский). Письменные сообщения на заседаниях общества читались на русском, немецком, латинском (понятном для всех врачей), французском языках. Для устных сообщений использовался только французский язык [3].

На заседаниях ООВ, в первые десятилетия после его основания, пристальное внимание было обращено на господствующие болезни: холеру, сыпной и возвратный тиф, малярию и др. В 1863–1864 гг. в Одессе была эпидемия возвратного тифа («возвратной горячки»). Первый ее распознал, дал подробное описание эпидемии, провел дифференциальную диагностику, отметил значение социальных факторов в ее распространении действительный член ООВ Натан Осипович (Иосифович) Бернштейн. Во время четвертой — 1864–1872 гг. — пандемии холеры, когда возникла угроза заноса холеры в Российское государство через порт Одессу, действительный член ООВ доктор медицины А.А. Генрици (1842–1895 гг.), в то время помощник Одесского окружного военно-медицинского инспектора, вспоминал: «Пребывая в портовом городе Одессе, я был тогда членом Общества одесских врачей, которому было доверено составление популярного наставления предохранительных мер, и правил для первоначального пособия в случаях заболевания холерою...». И когда в Одессе началась эпидемия холеры 1865 г., как следует из свидетельства А.А. Генрици, ООВ принимало деятельное участие в борьбе с ней [3].

Крымская война (1853–1856 гг.) прекратила регулярные заседания общества. Однако большое число развернутых в Одессе военных временных госпиталей дали огромный практический материал для изучения особенностей возникновения, развития и течения патологического процесса при боевых поражениях, а также связанных с военными действиями болезней.

Члены ООВ не стояли в стороне и от медицинской благотворительности. Так, в 1857 г.

по проекту профессора А.В. Линка при Лечебнице для приходящих был организован попечительный комитет о кормилицах и их детях. В 1864 г. по его проекту и инициативе было образовано благотворительное Одесское общество для призрения младенцев и родильниц. В том же году был открыт «Приют для беспомощных младенцев и беднейших родильниц». С 1873 г. приют стал именоваться «Павловским» в честь новороссийского генерал-губернатора графа П.Е. Коцебу. С самого основания и до кончины бессменным директором приюта был профессор А.В. Линк.

К 1868 г. в ООВ уже насчитывало 46 действительных членов и 32 члена-корреспондента (иногородние члены общества). К этому времени рабочим языком общества стал русский. На заседаниях ООВ члены общества зачитывали рефераты, составленные на основе иностранной медицинской литературы. Много сообщений на заседаниях ООВ было посвящено наблюдениям из практики, различным методам лечения, медицинской казуистике. Издавались Протоколы заседаний, Медицинская газета и труды Общества одесских врачей. О высоком авторитете ООВ свидетельствует факт избрания его действительным и почетным членом профессора И.И. Мечникова. В 1869 г. на торжественном заседании ООВ, по случаю празднования 20-летия общества, профессор Н.В. Склифосовский сказал, что ООВ «принесло несомненную пользу тем, что доставляло членам возможность к взаимному сближению и обмену мыслями, к поддержанию коллегияльных отношений, которые составляют существенные условия успешной деятельности во всякой отрасли знаний, и особенно знаний медицинских, имеющих такое широкое приложение в общественной жизни». 10 декабря 1869 г. был утвержден новый Устав ООВ, который положил начало новому периоду его деятельности [3].

Предыстория Общества детских врачей (ОДВ) в Одессе берет начало с 1849 г., когда был утвержден Устав ООВ. Так, как членами ООВ были представители разных специальностей, то и период 1849–1924 гг. характеризовался становлением отдельных врачебных профессиональных объединений. В результате такой дифференциации возникли специализированные врачебные общества. В 1879 г. — бальнеологическое; в 1902 г. — дерматологическое и венерологическое; в 1910 г. —

офтальмологическое; в 1911 г. — отоларингологическое; в 1916 г. — невропатологов и психиатров; в 1917 г. — детских врачей. Позже возникли хирургическое (1920 г.) и акушерско-гинекологическое (1921 г.) врачебные общества. Все это привело к тому, что в 1924 г. Общество одесских врачей было переименовано в Одесское терапевтическое общество [6, 7].

Стоит заметить, что Общество детских врачей при Новороссийском университете, которое было образовано в 1917 г., является одним из старейших в Украине. Так, в 1900 г. начало функционировать Киевское общество детских врачей, в 1912 г. — общество детских врачей в Харькове, а в 1928 г. — в Днепропетровске (ныне — г. Днепр). Еще в досоветскую эпоху по инициативе Общества детских врачей Петербурга и Москвы был проведен I Всероссийский съезд (Петербург, 1912 г.). В программу этого съезда вошли и доклады одесских педиатров — И.Я. Винокурова, А.О. Гершензона, И.И. Арлюка и др. Тогда же был опубликован проект Устава Всероссийского общества. Однако ввиду сложившихся в то время политических обстоятельств это общество так и не было создано.

Справедливости ради, нельзя не указать, что в архивных материалах приводятся разные годы возникновения Одесского общества детских врачей — от 1916 г. до 1920 г. Так, в материалах биографического словаря «Профессора Одесского национального медицинского университета», посвященных деятельности профессора С.К. Гогитидзе, утверждается, что Общество организовано в 1916 г. При изложении биографии профессора А.И. Скроцкого указывается 1919 г. А в кратком, историческом очерке об Одесском областном научном обществе детских врачей доцента, к.мед.н. А.А. Стариковой (длительное время — секретарь этого Общества) указан 1920 год как год основания Общества. Разобраться в этих исторических нестыковках позволяют использованные нами материалы Государственного архива Одесской области.

Так, согласно пункту 145 Устава российских университетов при университетах Российской Империи могли создаваться «ученые общества»: «Университетам предоставляется, с разрешения министра народного просвещения, учреждать ученые общества. Уставы этих обществ утверждаются министром народного просвещения». На очередном

заседании Совета медицинского факультета Новороссийского университета, которое состоялось 2 декабря 1916 г., среди прочих вопросов собравшемуся профессорскому составу было представлено представление профессора С.К. Гогитидзе «Об учреждении при Императорском Новороссийском университете Общества детских врачей». После обсуждения проекта Устава этого Общества было установлено: «Ходатайствовать об утверждении Устава» [5, 10].

После этого, согласно установленным процедурам, Устав был одобрен университетским Советом, а затем отправлен в министерство на утверждение. Эта процедура требовала определенного времени, кроме того, в феврале 1917 г. произошла революция, и к власти пришло новое — Временное правительство, поэтому только осенью 1917 г. утвержденный Устав Общества детских врачей был доставлен в Одессу.

В протоколе заседания Совета медицинского факультета Новороссийского университета от 3 ноября 1917 г. было зафиксировано следующее: «слушали: Министерство народного просвещения об утверждении Общества детских врачей при Новороссийском университете; постановили: Принять к сведению, копию Устава передать профессору С.К. Гогитидзе» [2, 3].

Итак, в истории создания Общества детских врачей при Новороссийском университете можно выделить два этапа. Первый, когда потребность одесских педиатров в профессиональном общении заставило их в 1916 г. собраться и принять решение о создании общества, а также выработать проект Устава этого общества. При этом на данном этапе это было ещё неформальное объединение, т.е. юридически неоформленное. И второй этап — непосредственное утверждение Устава, созданного Общества, который определял структуру и функцию этого объединения педиатров Одессы, что и было осуществлено 3 ноября 1917 г., — с этого времени объединение стало формальным, т.е. юридически оформленным. Поэтому именно этот год и может быть взят за год основания Общества детских врачей в Одессе.

Инициатива создания самостоятельного Общества детских врачей принадлежала профессору Семену Константиновичу Гогитидзе (1872–1927 гг.), возглавлявшему клинику детских болезней Новороссийского университе-

та. Он стал первым председателем Общества детских врачей и осуществлял руководство в период 1917–1921 гг. Заместителем председателя был избран профессор Исай Яковлевич Винокуров (1863–1928 гг.). Учредителями Общества детских врачей, помимо С.К. Гогитидзе и И.Я. Винокурова, признаны Абрам Осипович Гершензон (1868–1933 гг.) и Исаак Моисеевич Арлюк (1879–1937 гг.) [2]. В память о своем учителе профессор И.Я. Винокуров писал: «Истинные педиатры вполне оценили детище его — созданное им Общество детских врачей. Делясь своими планами, он неоднократно повторял, что Общество должно поднять научный ценз одесских педиатров и в то же время создавать строго избираемый коллектив для укрепления малочисленной в России семьи педиатров. Так мог мыслить только высоко стоящий нравственно и научно врач и учитель, каким был глубоко чтимый Семен Константинович...» [7].

Несмотря на революцию 1917 г. и начавшуюся следом Гражданскую войну, Общество детских врачей не прекращало своей профессиональной деятельности. Основными направлениями работы в эти тяжелые годы стали вопросы роста детской смертности, инфекционные заболевания, расстройства питания грудных детей и прочие актуальные в то время проблемы. Известно, что профессор С.К. Гогитидзе в 1918 г. представил на заседании общества доклад «Детская смертность в России за период 1865–1900 гг., причины и меры борьбы» с определением конкретного комплекса мер для ее снижения.

В 1922–1928 гг. председателем Общества детских врачей был профессор И.Я. Винокуров, возглавивший кафедру детских болезней. Поскольку в 1922 г. медицинский факультет Новороссийского университета стал самостоятельным вузом, Общество детских врачей было переименовано в «Общество детских врачей при Одесском медицинском институте».

В октябре 1922 г. на заседании общества был заслушан доклад проф. И.Я. Винокурова «О массовом голодании детского населения Одесской губернии в 1921–1922 годах и его последствиях». В докладе приводились данные, касающиеся снижения сопротивляемости детского организма, инфекционной заболеваемости, нарушениях физического развития детей. Большое значение для снижения заболеваемости туберкулезом имели работы проф. И.Я. Винокурова и И.М. Арлюка, касающиеся

проблем вакцинации детей против туберкулеза; естественного вскармливания, роли педиатрической науки в становлении психического развития ребенка и многих других. И.Я. Винокуров выступал на заседании II Всероссийского съезда детских врачей в Москве (1923), где представил доклад «К проблеме вакцинации новорожденных детей против туберкулезной инфекции».

Заместителями председателя Общества детских врачей в 20-е годы стали талантливые одесские педиатры. Один из них — А.О. Гершензон известен как заведующий детской консультацией для грудных детей, организатор молочной кухни «Капля молока» для бесплатного обеспечения младенцев молочными смесями. Другой — Г.Г. Стукс (1889–1963 гг.) на заседаниях общества представил ряд докладов: «К вопросу о смертности грудных детей и о роли консультаций в деле борьбы с нею»; «О совместимости беременности и кормления грудью»; «Опыт анализа некоторых условий смертности грудных детей в современном городе»; «К вопросу об опухолях почек в раннем детском возрасте» и др. Еще одним секретарем ОДВ в этот период был доцент А. Н. Великанов (1884–1950 гг.). А.Н. Великанов длительное время возглавлял детскую клинику Одесского туберкулезного института и выступал с докладами и демонстрациями — «Два случая лимфангоита при реакции Пирке с демонстрацией рисунков, сделанных с натуры»; «Болезнь Микулича»; «Материалы по солнцелечению»; «Патогенез герпетевидных заболеваний» и др. [2].

В 1925 г. в Ленинграде (ныне — Санкт-Петербург) состоялся III Всесоюзный съезд детских врачей [13], в работе которого приняли активное участие члены Одесского Общества детских врачей — И.Я. Винокуров (был избран заместителем председателя съезда), А.О. Гершензон, Г.С. Леви, Г.Г. Стукс и др. Были опубликованы доклады профессора И.Я. Винокурова: «О постановке преподавания педиатрии в Берлинском университете (клиника проф. А. Черни/Czerny) и в Берлинском институте по изучению ребенка»; «Курортное лечение детей в Одессе»; «Достижения в области педиатрии за последние 10 лет на западе и в СССР» (1928) и другие.

На IV Всесоюзном съезде детских врачей (Москва, 1929) был избран Совет Всесоюзного общества детских врачей как исполнительный орган общества. В него вошли 20 чле-



нов и 6 кандидатов. Представителем Одесского Общества детских врачей был проф. И.Я Винокуров.

С улучшением экономического положения в стране снова начали издаваться медицинские журналы, появляться публикации научных работ членов Общества детских врачей. В настоящее время известны такие публикации тех лет, как: «К вопросу о молочном питании», «Опыт патронажа Одесского дома грудного ребенка» и др. На заседаниях общества заслушивались отчеты участников Всесоюзных съездов детских врачей, Всесоюзных и украинских совещаний по охране материнства и младенчества. Помимо докладов, на заседаниях проводились клинические разборы больных детей с демонстрацией таблиц, рисунков, макро- и микропрепаратов.

С 1928 г. председателем Общества детских врачей стал Аркадий Иванович Скроцкий (1881–1957 гг.). По его инициативе создан педиатрический факультет Одесского медицинского института, который он возглавил в качестве декана. Проф. А.И. Скроцкий заведовал кафедрой детских болезней 25 лет, до самого конца жизни оставаясь председателем Общества. За эти годы он подготовил 12 кандидатов медицинских наук; 14 его учеников возглавили различные институтские кафедры. А.И. Скроцкий внес значительный вклад в изучение инфекционных болезней (дифтерия, скарлатина, полиомиелит, тиф, холера и др.), туберкулеза, ревматизма, нарушения питания у детей. Разработал принципиально новую систему этапной реабилитации детей с использованием грязелечения.

В 1932 г. было образовано Одесское единое научное медицинское общество (ОЕНМО), и Общество детских врачей при Одесском медицинском институте стало педиатрической секцией ОЕНМО. Во время Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) и после нее деятельность ОЕНМО не возобновлялась. Секции этого единого объединения врачей вновь стали самостоятельными обществами.

В резолюции V Всесоюзного съезда детских врачей (Ленинград, 1935) было включено предложение — создать общество детских врачей во всех республиках и областях [8]. Обращалось внимание на организацию тесных связей с органами здравоохранения, необходимость проведения республиканских съездов детских врачей не реже 1 раза в 3 года. В связи

с этим в 1936 г. в Киеве I Украинским съездом педиатров был утвержден Устав Украинского общества детских врачей. В его Правление вошли представители всех кафедр педиатрического профиля. Одесских педиатров в Правлении представлял профессор А.И. Скроцкий, заместителем которого был профессор Г.С. Леви (1885–1976 гг.). В педиатрической секции тогда насчитывалось около 200 педиатров. В течение года одесские педиатры собирались 18 раз, в том числе и со специализированными обществами (инфекционистов, ЛОР-врачей, кардиологов). Заслушано 34 сообщения. Основными проблемами сообщений были инфекционные заболевания, вопросы питания, ревматизм. При педиатрической секции работала ревматологическая комиссия.

На 1 мая 1939 г. одесская педиатрическая секция насчитывала 203 члена и по своей численности уступала только Харьковскому (329 человек) и, возможно, Киевскому (информация за 1939 г. в архиве отсутствовала) обществам. В Днепропетровске общество включало 69 участников, в Сталино (ныне — Донецк) — 52, в Чернигове и Виннице — 28 и 7 членов соответственно. В те годы особое внимание уделялось планированию. Так, в журнале «Педиатрия» публиковались планы работы общества детских врачей СССР на 1940 и 1941 годы. Обращалось внимание на необходимость оказания помощи органам здравоохранения в борьбе за дальнейшее снижение детской смертности [1, 3, 6].

Таким образом, к 1941 г. в СССР сложилась стройная система обществ детских врачей, деятельность которой четко регламентировалась. Всесоюзное общество детских врачей состояло из республиканских; республиканские — из областных. В частности, в Одессе до 1930 г. действовало только городское общество, с 1930 г. — областное Общество детских врачей. Последнее могло иметь свои филиалы в крупных населенных пунктах, где работало более 10 педиатров. Планировались периодические Всесоюзные и республиканские съезды педиатров; конференции по конкретной тематике; пленарные заседания с представителями региональных отделений; единая система учета членов общества, единый членский билет и членские взносы. Начавшаяся Великая Отечественная война, оккупация и послевоенная разруха не позволили этим планам осуществиться.

VI Всесоюзный съезд детских врачей состоялся только в 1947 г., через 12 лет после предыдущего; II съезд УССР — в 1955 г., спустя 19 лет после первого. Количество медицинских журналов и периодических изданий в первые послевоенные годы оставалось недостаточным, равно как и участие советских врачей в работе зарубежных научных форумов. Именно поэтому доклады педиатров на заседаниях обществ были важным и крайне востребованным каналом получения научно-медицинской информации [9]. В 1946 г. Одесское Общество детских врачей провело 12 заседаний. Выступали профессора А.И. Скроцкий и Г.С. Леви с докладами по различной тематике: «Клиника эхинококкоза», «Хорея в детском возрасте», «Опыт применения пенициллина», «Лечение туберкулезного менингита стрептомицином» и многие другие [3].

К сожалению, в Государственном архиве не нашлись документы о деятельности Одесского общества за 1947–1951 гг. Первый послевоенный отчет Общества детских врачей датируется 1952 г. Проведено 14 заседаний, заслушано 28 сообщений. Имеется информация о расширенном пленуме Правления Всесоюзного общества педиатров, где освещались вопросы санаторного лечения детей, патронажная работа в условиях объединенной со стационаром детской поликлиники и другие. 6 членов Общества детских врачей входили в состав совета лечебно-профилактической помощи детям при областном отделе здравоохранения. Члены общества неоднократно выезжали в сельские районы Одесской, Николаевской, Херсонской, Измаильской и других областей для консультаций, чтения лекций, проведения конференций по вопросам охраны здоровья детей [11, 12].

В 1957–1959 гг. председателем Одесского областного научного общества детских врачей (новое название общества оформилось в послевоенные годы) стал профессор Григорий Семенович Леви (1885–1976 гг.) С 1959 по 1969 г. на этом посту находился профессор Владимир Петрович Чернюк (1902–1982). В этот период в Одессе прошел Республиканский пленум Украинского научного общества педиатров по вопросам гастроинтестинальных заболеваний неинфекционной этиологии у детей, патологии раннего детского возраста, бронхиальной астмы, грязелечения. В 1962 г. проф. В.П. Чернюк провел в Одессе

республиканскую конференцию по кардиоревматологии.

В 1969–1972 гг. пост председателя Одесского областного научного общества детских врачей занимала профессор Валентина Ивановна Зузанова (1906–1978). В этот период на заседаниях Общества детских врачей разбирались вопросы патологии раннего детского возраста, острых детских инфекций, ревматизма, туберкулезного менингита. Проф. В.И. Зузанова приняла участие в работе IX Международного конгресса в Монреале (1959). Заместителем председателя общества в эти годы являлась профессор Анна Никитична Гончарук, которая в период 1978–1992 гг. руководила кафедрой педиатрии № 1 факультета усовершенствования врачей. Проф. А.Н. Гончарук — автор более 100 научных работ, в том числе 2 монографий. Основные направления работы — сердечнососудистые заболевания у детей, профилактическая медицина, грудное вскармливание.

В 1972–1976 гг. председателем Одесского областного научного общества детских врачей являлась Тамара Михайловна Якименко (1926–2010). Тематикой ее научно-практической работы были актуальные вопросы патологии сердечно-сосудистой системы у детей, поражения желудочно-кишечного тракта у детей старшего возраста, острые вирусные заболевания в раннем возрасте, болезни органов дыхания.

В 1976–1987 гг. председателем Одесского областного научного общества детских врачей был профессор Борис Яковлевич Резник (1929–1997 гг.), заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ОМИ им. Пирогова (ныне — кафедра педиатрии № 1 ОНМедУ), академик АМН Украины, д.мед.н., дважды лауреат Государственной премии Украины, депутат Верховного Совета Украины 2 созывов, основатель одесской педиатрической школы. Автор 300 научных трудов, в том числе 14 монографий и 2 учебников. Подготовил 10 докторов и около 50 кандидатов медицинских наук. В конце 90-х годов под руководством академика Б.Я. Резника был организован многопрофильный городской детский лечебно-профилактический центр для оказания медицинской помощи детям города и области [1].

Одесское областное научное общество детских врачей принимало участие в многосторонней деятельности Научного общества

детских врачей Украинской ССР, в том числе организации и проведении Республиканской научно-практической конференции, посвященной вопросам диагностики врожденных заболеваний у детей (Одесса, 13–14 апреля 1977 г.), VI Республиканского съезда детских врачей (Одесса, 16–17 ноября 1977 г.). Заседания общества проводились ежемесячно, отражали научно-исследовательскую работу педиатрических кафедр ОМИ им. Н.И. Пирогова и учреждений практического здравоохранения. На заседаниях рассматривались итоги Всесоюзной программы по изучению наследственных заболеваний и врожденных пороков развития, Всеукраинской программы по профилактике, терапии и реабилитации детей с пневмониями, диететике здорового и больного ребенка программы ведения детей с муковисцидозом (Европейская комиссия TACIS-LIEN, Брюссель, Бельгия). Бесшестилетним секретарем общества с 1976 по 2015 гг. являлась доцент, к.мед.н. Ангелина Анатольевна Старикова [1].

В 1998 г. Одесское областное научное общество детских врачей было переименовано в Одесскую ассоциацию врачей-педиатров и неонатологов, которую возглавил Николай Леонидович Аряев, заведующий кафедрой педиатрии №1 ОНМедУ — чл.-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, автор более 500 научных трудов, 12 учебников, в том числе 2 национальных, 22 учебных пособий, 24 монографий, 32 учебных программ, подготовивший 2 докторов и 26 кандидатов медицинских наук. Основными направлениями научно-практической работы стали неонатология, ВИЧ/СПИД у детей, педиатрическая пульмонология, наследственные болезни обмена веществ, социальная педиатрия, первичная педиатрическая медико-санитарная помощь, клиническая педиатрическая мембранология, биоэтика и биобезопасность. Члены ассоциации приняли участие в выполнении конкурсных отечественных и международных исследовательских программ и грантов МЗ и ГКНТ Украины, Возрождение, Matra, Lien-Tacis, AINA, IOS, UNICEF, WHO, MSF, ECAS, ICCPS и др. Проф. Н.Л. Аряев неоднократно выступал на международных конгрессах по педиатрии и неонатологии, в том числе как приглашенный докладчик и докладчик с программной презентацией.

На заседаниях ассоциации широко обсуждались новые методы перинатального ведения

Rh-гемолитической болезни плода и новорожденных, профилактики и терапии внутрижелудочковых кровоизлияний, гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы, задержки внутриутробного развития, фундаментальные проблемы педиатрической мембранологии. Рассматривались концепции предупреждения синдрома внезапной смерти детей, противодействия жестокому обращению с ребенком, интегрированно-го ведения заболеваний детского возраста.

Ежегодно с 1976 г. издаются программы заседаний Одесской ассоциации врачей педиатров и неонатологов и Дней специалистов, проводятся традиционные научно-практические конференции «Актуальные проблемы педиатрической науки, практики и образования», посвященные памяти акад. Б.Я. Резника. Продолжается тесное сотрудничество с областным и городским управлениями здравоохранения. В настоящее время в составе Ассоциации насчитывается более 500 педиатров и неонатологов. Ассоциация активно участвует в проведении ежемесячных Дней городского и областного педиатра; аттестациях врачей; занимается кураторской работой в районах Одесской области. Отличительной чертой работы Одесской ассоциации врачей-педиатров и неонатологов стало тесное сотрудничество с программами НАМН Украины.

В работе Одесской ассоциации врачей-педиатров и неонатологов принимают участие все кафедры педиатрического профиля Одесского национального медицинского университета: кафедра пропедевтики детских болезней — зав. кафедры Е.А. Старец, д.мед.н., профессор, эксперт ВОЗ, автор более 100 научных работ; кафедра педиатрии № 2 — зав. кафедры Т. В. Стоева, д.мед.н., профессор, автор более 200 научных работ; кафедра педиатрии № 3 — зав. кафедры А.В. Зубаренко, д.мед.н., профессор, автор более 500 научных работ, в том числе 16 монографий; кафедра детских инфекций — зав. кафедры Ю.П. Харченко, д.мед.н., профессор, автор около 200 научных работ, в том числе 7 учебников и справочников.

В этом году Одесская ассоциация врачей-педиатров и неонатологов (бывшее Общество детских врачей при Новороссийском университете) отмечает 100-летний юбилей со дня основания. Мы попытались проследить деятельность этого Общества за вековой

период и показать его историческое значение. Факт его 100-летнего существования свидетельствует, что учреждение его не было делом случая или преходящего увлечения, а обусловлено было настоятельной потребностью профессионального общения врачей

С течением времени изменялся численный состав Одесского общества детских врачей,

уточнялись его цели и задачи, однако, в течение всего периода существования Общество оставалось научно-практической школой для многих поколений одесских педиатров. Его многогранная работа неизменно способствовала повышению квалификации врачей и совершенствованию качества медицинской помощи детям.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аряев НЛ. (2007). На службе детского здоровья (к 75-летию кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Одесского государственного медицинского университета). Асклепий. 2: 33—37.
2. Великанов АН, Стукс ГГ. (1928) Общество детских врачей при Одесском государственном медицинском институте. Одесский медицинский журнал. 3: 239—242.
3. Государственный архив Одесской области (ГА ОО). Ф. 45. Оп. 18. Д. 610. ЛЛ. 178, 183 об, 184.
4. Гудзенко ПМ. (1977). Роль Наукового товариства дитячих лікарів Української РСР у розвитку педіатричної науки та охорони здоров'я дітей. Педіатрія, акушерство і гінекологія. 5: 11—13.
5. Запорожан ВН, Кресюн ВИ, Хандрикова ГИ. (сост.). (2016). Профессора Одесского национального медицинского университета (1900—2015). Биографический словарь. Одесса: ОНМедУ: 320.
6. Звіти педіатричних товариств і секцій про свою діяльність за 1939 рік. Одесса (1940). Педіатрія, акушерство і гінекологія. 3: 92—93.
7. К 40-летию деятельности проф. И.Я. Винокурова (1928). Одесский медицинский журнал. 4: 265.
8. Кольнер Р. (1937). О работе Украинского общества врачей-педиатров Педиатрия. 4: 155—156.
9. Общий устав императорских российских университетов. Высочайше утвержден 23 августа 1884 г. (1884). Санкт-Петербург: 13.
10. Отчет Одесского общества за 1946 г. (1947). Педиатрия. 6: 77.
11. Про діяльність Одеського філіалу Всесоюзного товариства дитячих лікарів за 1952 рік. (1953). Педіатрія, акушерство і гінекологія. 3: 3.
12. Проект устава Всероссийского общества детских врачей. Первый Всероссийский съезд детских врачей в Петербурге (1912). Санкт-Петербург: 45—48.
13. Сердюк АМ. (ред.). (2013). Національна академія медичних наук України. 20 років: 1993—2013. Київ: ВД «Авицена»: 408.

## ESPU Educational Committee Masterclass Posterior Urethral Valves

May 25, 2018

Pediatric Urology, Medical University Vienna  
Vienna, Austria

Masterclass is a concept introduced by the Educational Committee of the European Society for Paediatric Urology (EC-ESPU). The aim of such a meeting is to thoroughly discuss one chosen topic in a small group with specialists. Only a limited number of participants can be accepted. It is our privilege to invite you on behalf of the EC-ESPU and The Interdisciplinary Center of Pediatric Urology, Medical University Vienna to participate in this Masterclass designed for clinicians who look after children with posterior urethral valves and chronic renal impairment.

### Program:

- Prenatal diagnosis, fetal MRI, treatment and counseling in PUV
- Primary management of PUV
- Long-term management, bladder management and transplantation
- Research: fetal uropathy
- Controversy in PUV
- Patient registry

**Audience:** Pediatric Urologists and other professionals dealing with posterior urethral valves

More information: <https://www.espu.org/events/calendar/eventdetail/59/-/espu-educational-committee-masterclass-posterior-urethral-valves>



УДК 616.36-002-053.2:612.015.6

# В.С. Березенко<sup>1,2</sup>, Х.З. Михайлюк<sup>1,2</sup>, В.О. Шадрин<sup>2</sup>, В.В. Крат<sup>1</sup>

## Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ  
<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):92-97; doi 10.15574/PP.2018.73.92

**Мета** — вивчити особливості забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 30 дітей, хворих на аутоімунний гепатит, за період 2015–2017 рр. Усім дітям проведено комплекс лабораторних тестів відповідно до протоколу та пункційну біопсію печінки з морфологічним дослідженням біоптату. Для верифікації діагнозу дефіциту і недостатності вітаміну D визначено концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Оцінено особливості забезпеченості вітаміном D дітей, хворих на аутоімунний гепатит, залежно від активності захворювання, статі, віку, пори року, регіону проживання та ступеня активності гепатиту. У дослідження включено дітей, які не отримували препарати кальцію та вітамін D протягом 6 місяців.

**Результати.** Більшість дітей — 80,0% (n=24) — мали дефіцит вітаміну D, його недостатність відмічалася у 13,3% (n=4) обстежених, оптимальний рівень вітаміну D був у 6,7% (n=2) дітей. Середній рівень вітаміну D у дітей, хворих на аутоімунний гепатит, знаходився у полі дефіциту і становив 12,3 [10,0–19,84] нг/мл. Виявлено, що за результатами біохімічного дослідження крові діти з дефіцитом вітаміну D мали достовірно частіше високу активність запального процесу в печінці ( $\chi^2=12,59$ ;  $p<0,01$  між групою дітей з мінімальною та високою біохімічною активністю). Стать, вік, регіон проживання і пора року не впливають на рівень вітаміну D в обстежених дітей з аутоімунним гепатитом ( $p>0,05$ ).

**Висновки.** Рівень вітаміну D залежить від біохімічної активності гепатиту. Діти з високоактивним гепатитом мають достовірно нижчий рівень вітаміну D. Не виявлено статистично значущої різниці між показниками забезпеченості вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом залежно від статі, віку, пори року та регіону проживання.

**Ключові слова:** аутоімунний гепатит, діти, вітамін D, активність гепатиту.

### Features of vitamin D status in children with autoimmune hepatitis

V.S. Berezenko<sup>1,2</sup>, K.Z. Mykhayluk<sup>1,2</sup>, V.O. Shadrin<sup>2</sup>, V.V. Krat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Objective** — to study features of vitamin D status in children with autoimmune hepatitis.

**Material and methods.** In total 30 children with autoimmune hepatitis were examined during the period of 2015–2017. All children were provided with comprehensive laboratory tests in accordance with the protocol and puncture biopsy of the liver with a morphological study of the biopsy specimen. To verify the diagnosis of vitamin D deficiency, the 25(OH)D serum concentration was determined. The peculiarities of vitamin D status in children with autoimmune hepatitis depending upon the disease activity degree, gender, age, seasonality, and geographical location of place of residence were studied. The children who were not administered calcium and vitamin D supplementation for 6 months were enrolled.

**Results.** The majority of children — 80% (n=24) — had vitamin D deficiency, its insufficiency was noted in 13.3% (n=4) of those surveyed, optimal level of vitamin D revealed 6.7% (n=2) of children. The average level of vitamin D in children with autoimmune hepatitis was in the deficit and made up 12.3 [10.0–19.84] ng/mL. It was revealed that children with vitamin D deficiency had significantly higher activity of the inflammatory process in the liver ( $\chi^2=12.59$ ,  $p<0.01$  compared to the groups of children with minimal and high biochemical activity) according to the results of the biochemical blood analysis. No influence of gender, age, region of residence and seasonality on the vitamin D status in the examined children with autoimmune hepatitis ( $p>0.05$ ) detected.

**Conclusions.** The vitamin D levels depend upon the biochemical activity of hepatitis. Children with high activity of hepatitis have a significantly lower vitamin D level. There was no statistically significant difference between the vitamin D status of children with autoimmune hepatitis, depending upon gender, age, seasonality and place of residence.

**Key words:** autoimmune hepatitis, children, vitamin D, activity of hepatitis

### Особенности обеспечения витамином D детей с аутоиммунным гепатитом

В.С. Березенко<sup>1,2</sup>, Х.З. Михайлюк<sup>1,2</sup>, В.О. Шадрин<sup>2</sup>, В.В. Крат<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Цель** — изучить особенности обеспечения витамином D детей с аутоиммунным гепатитом.

**Пациенты и методы.** Обследованы 30 детей с аутоиммунным гепатитом за период 2015–2017 гг. Всем детям проведен комплекс лабораторных тестов согласно протоколу, пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата. Для верификации диагноза дефицита и недостаточности витамина D определена концентрация 25(OH)D в сыворотке крови. Оценены особенности уровня витамина D у детей с аутоиммунным гепатитом в зависимости от пола, возраста, времени года, региона проживания и степени активности гепатита. В исследование включены дети, которые не получали препараты кальция и витамин D в течение 6 месяцев.

**Результаты.** Большинство детей — 80,0% (n=24) — имели дефицит витамина D, его недостаточность отмечалась у 13,3% (n=4) обследованных, оптимальный уровень витамина D был у 6,7% (n=2) детей. Средний уровень концентрации витамина D у детей с аутоиммунным гепатитом составил 12,3 [10,0–19,84] нг/мл. Установлено, что по результатам биохимического исследования крови дети с дефицитом витамина D достоверно чаще имели высокую активность воспалительного процесса в печени ( $\chi^2=12,59$ ;  $p<0,01$ ). Пол, возраст, время года и регион проживания не влияли на уровень витамина D в обследованных детей с аутоиммунным гепатитом ( $p>0,05$ ).

**Выводы.** Концентрация витамина D у детей с аутоиммунным гепатитом зависит от биохимических маркеров активности воспалительного процесса в печени. Дети с высокоактивным гепатитом имели достоверно чаще низкий уровень витамина D. Не выявлена статистически значимая зависимость показателей уровня витамина D у детей с аутоиммунным гепатитом в зависимости от пола, возраста, времени года и региона проживания.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, витамин D, дети, активность гепатита.

Традиційна роль вітаміну D у фосфорнокальцієвому обміні на сьогодні доповнилася новими даними. Це дало змогу змінити погляд на його роль у розвитку різноманітних патологічних станів і захворювань. Установлено, що вітамін D бере участь у проліферації та диференціації клітин багатьох органів і тканин, у процесі модуляції імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, клітин м'язової тканини [3, 9, 17]. Виявлено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком серцево-судинних, аутоімунних, неврологічних та дегенеративних захворювань, цукрового діабету і деяких видів раку: товстої кишки, передміхурової залози і раку молочної залози [3, 10, 15, 20]. Кілька досліджень у загальній популяції показали, що низька концентрація гідроксивітаміну D (25(OH)D) значно підвищує ризик загальної смертності [4, 24]. За результатами досліджень, низький рівень 25(OH)D у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) зустрічається в 90% випадків, а у третини з них відмічається тяжкий дефіцит (<5 нг/мл (12 нмоль/л) [6, 25], який корелює з гістологічними змінами, ступенем прогресування захворювання і розвитком фіброзу печінки, а також відповідно на лікування [8, 25].

За даними багатьох досліджень, сприятливий вплив вітаміну D при захворюваннях печінки обумовлений можливістю цього вітаміну активувати і регулювати вроджений та адаптивний імунітет, стимулюючи механізми, пов'язані з ліквідацією патогенів через секрецію кателіцидину і бета-дефензимів, хемотаксис і фагоцитоз макрофагів [21, 22]. Імуномодуляторні властивості вітаміну D реалізують біологічну дію через рецептори вітаміну D (VDR), які належать до суперсімейства ядерних рецепторів стероїдних гормонів та представлені в більш ніж 30 тканинах, у тому числі в печінці, острівцевих клітинах підшлункової залози, епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту, активованих T- і B лімфоцитах, а також у моноцитах крові. VDR кодується геном VDR, для якого характерний генетичний поліморфізм, тобто існування різних алельних варіантів цього гена в популяції [23]. Обмін вітаміну D в організмі регулюється 900 видами генів, у тому числі тими, які відповідають за проліферацію, диференціювання клітин, апоптоз, ангиогенез та імуномодуляцію [1, 12, 14, 16, 23]. Впливаючи

на моноцити/макрофагдендритні клітини, T- і B-лімфоцити, вітамін D регулює їх проліферацію, дозрівання, активацію, секрецію ними різних чинників, у тому числі цитокінів [1].

В останні роки одним із тригерних факторів розвитку та прогресування аутоімунного гепатиту (АГ) вважають порушення обміну вітаміну D в організмі, як фактора, що може прискорювати прогресування патологічного процесу в печінці та негативно впливати на ефективність терапії [19]. Вітамін D здатний модулювати диференціювання і функцію антигенпрезентуючих клітин, що призводить до пригнічення надмірної активності потенційно агресивних T-лімфоцитів. Роль вітаміну D у диференціюванні T-хелперів (CD4+ -клітини) полягає в забезпеченні превалювання функції протизапальних їх субпопуляцій, до яких належать T-хелпери 2-го типу (Th-2) і T-регуляторні клітини (Treg), над прозапальними (T-хелпери 1-го і 17-го типів — Th-1, Th-17). Він також пригнічує диференціювання B-лімфоцитів у плазматичні клітини і синтез ними антитіл класу IgM, IgG та контролює цитотоксичну активність CD8+. Необхідною умовою реалізації функцій вітаміну D є адекватна забезпеченість ним організму. Прозапальна активація моноцитів і макрофагів активує локальний синтез вітаміну D за рахунок підвищеної експресії CYP27B1 і локального синтезу  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ , який пригнічує надмірну запальну відповідь [11, 18, 21, 26]. Майже 90% тканинних макрофагів знаходиться в печінці [5], тому синтез активного вітаміну D у печінці впливає на перебіг захворювання. Встановлено, що надмірна імунна відповідь може викликати пошкодження тканини печінки, а вітамін D сприяє адекватній імунній відповіді шляхом регуляції експресії декількох Toll-подібних рецепторів (TLR), і тим самим зменшується продукція прозапальних цитокінів [2].

На сьогоднішній день причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом вітаміну D і перебігом АГ є недостатньо вивченим. У науковій літературі є незначна кількість публікацій щодо забезпеченості вітаміном D дорослих, хворих на АГ. Однак ми не знайшли таких даних стосовно дітей з АГ, що й зумовило напрям нашої роботи.

**Мета** дослідження — вивчити особливості забезпеченості вітаміном D дітей з АГ залежно від статі, віку, пори року, регіону проживання та ступеня активності гепатиту.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в Центрі дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». У період 2015–2017 рр. обстежено 30 дітей, хворих на АГ, віком 1–18 років. Хлопчики становили 33,3% (n=10), а дівчатка – 66,7% (n=20).

Діагноз АГ встановлено відповідно до міжнародних рекомендацій (European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015). Усім дітям, окрім загальноклінічних досліджень (загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, імунологічне дослідження), визначено в сироватці крові аутоантитіла (ANA, Anti-LKM-1, Anti-SMA, Anti-LC1), проведено вірусологічне дослідження, для виключення вірусної природи захворювання (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBc IgG, ПЛР DNAHBV, анти-HCV IgG та ПЛР RNA HCV). Для виключення метаболічних захворювань досліджено рівень альфа-1 анти-трипсину, церулоплазмін у сироватці крові та добову екскрецію міді з сечею. Проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, щитоподібної залози на ультразвуковому апараті MyLab (Esaote S.p.A, Іспанія). З метою діагностики варикозно розширених вен стравоходу проведено фіброезофагогастро-дуоденоскопію на апараті OLYMPUS (SV-150). Для верифікації діагнозу виконано пункційну біопсію печінки з морфологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату печінки. Стадію фіброзу оцінено за шкалою METAVIR, активність гепатиту – за індексом гістологічної активності (ІГА) за Knodell. Окрім того, активність оцінено за референтними значеннями локальної лабораторії. Підвищеними вважалися рівні аланінамінотрансферази (АЛТ)  $\geq 40$  ОД/л, аспартатамінотрансферази (АСТ)  $\geq 41$  ОД/л. Мінімальна активність характеризувалася підвищенням АЛТ до 3 норм, низька – до 5 норм, помірна – до 10 норм, висока – понад 10 норм [13].

У дослідження включено тих осіб, які не приймали препаратів кальцію і вітаміну D протягом 6 місяців.

Для визначення статусу вітаміну D використано класифікацію, прийняту Міжнародним інститутом медицини (Institute of Medicine) та Комітетом ендокринологів зі створення настанов з клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Commite) (2011 р.). Згідно з даною класифікацією, дефіцит вітаміну D

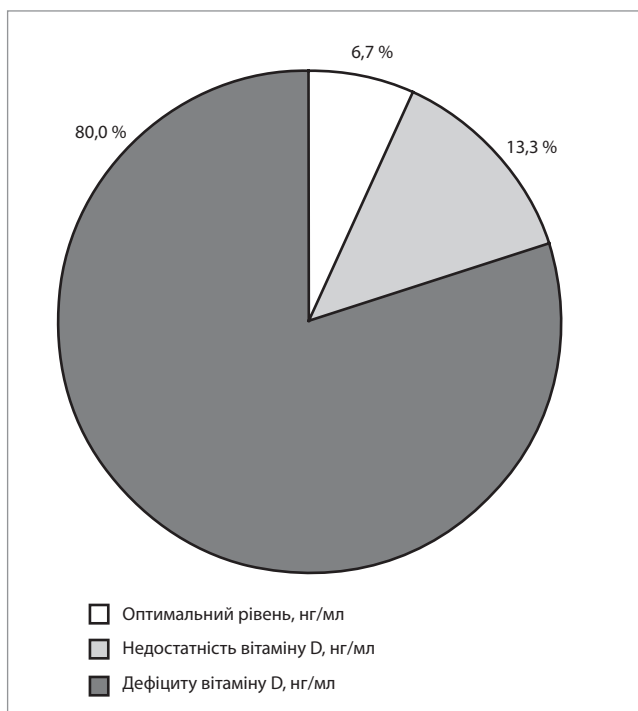
у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(ОН)D у сироватці крові (менше 20 нг/мл, або 50 нмоль/л); недостатність вітаміну D визначається при рівні 25(ОН)D у сироватці крові від 21 до 29 нг/мл (тобто від 50,1 до 74,9 нмоль/л); достатній рівень вітаміну D при показнику 25(ОН)D у сироватці крові понад 30 нг/мл (або 75 нмоль/л). Для визначення рівня 25(ОН)D у сироватці крові використано електрохемілюмінесцентний метод на апараті Elecsys 2010 (Roch Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas e 411. Сироваткові рівні загального 25(ОН)D, які можна визначити за цим методом, знаходяться в межах 7,5–175 нмоль/л, коефіцієнт варіації – у межах 3,0%.

Отримані дані статистично опрацьовані з використанням пакету програм Statistica 6.1. Обчислено медіану (Me) та інтерквартильні інтервали (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховано за допомогою критерію Фішера (двосторонній); відмінності вважалися статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

В обстежених дітей з АГ маніфестація хвороби відбувалася в різні вікові періоди, але найчастіше – у пре- та пубертатний період, у віковій групі 10–18 років. Так, у 60,0% (n=18) дітей захворювання вперше діагностувалося у віці 10–18 років, у 30,0% (n=9) – у 5–10 років ( $\chi^2=6,0$ ;  $p < 0,05$  між групою 10–18 років та 5–10 років), і лише у 10,0% (n=3) – до 5 років ( $\chi^2=21,42$ ;  $p < 0,01$  між групою 10–18 років і до 5 років). В 1 дитини з АГ II типу гепатит маніфестував до 6-місячного віку. Середній вік хворих становив 11 [5,5–14] років. Серед обстежених дітей з АГ більшість (66,7% (n=20)) складала дівчатка, а хлопчики – 33,3% (n=10), ( $\chi^2=6,667$ ;  $p < 0,01$ ). В обстежених дітей перші прояви АГ частіше відмічалися у весняно-літній період – 56,6% (n=17) і 43,4% (n=13) відповідно ( $p > 0,05$ ), що враховано при оцінці забезпеченості вітаміном D.

Провідними біохімічними синдромами АГ були цитолітичний – у 100% (n=30) дітей, мезенхімально-запальний – у 100% (n=30), холестатичний – у 65,0% (n=17). У 43,3% (n=13) дітей з прогресуючим перебігом захворювання та клінічними ознаками формування цирозу печінки спостерігалася порушення синтетичної функції печінки.



**Рис. 1.** Забезпеченість вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом

За показниками трансаміназ, мінімальна активність гепатиту діагностувалася у 3 (10,0%) хворих, які на попередніх етапах лікування отримували імуносупресивну терапію, низька активність – у 4 (13,3%) обстежених, помірна – у 4 (13,3%), висока – у 19 (63,3%) дітей. Підвищення АСТ спостерігалось в усіх дітей. Підвищення гаммаглутамілтрансептидази (ГГТ), як маркер цитолітичного та холестатичного синдромів, відмічалось у 27 (90%) дітей.

Середній рівень вітаміну D в обстежених дітей становив 12,3 [10–19,84] нг/мл та знаходився в полі дефіциту. У 6,7% (n=2) відмічала-

ся оптимальна концентрація вітаміну D, недостатність – у 13,3% (n=4), дефіцит – у 80,0% (n=24), (рис. 1).

У групі дітей, які отримували імуносупресивну терапію в анамнезі, (n=10) середній рівень вітаміну D становив 17,19 [11,8–22,9] нг/мл. У дітей, які не отримували лікування, (n=20) рівень 25(OH)D склав 12,3 [10,0–19,84] нг/мл. Таким чином, у двох групах концентрація вітаміну D була в межах дефіциту, що не потребувало окремого аналізу і подальшого розподілу дітей на окремі підгрупи.

Аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від активності гепатиту за даними печінкових проб (табл. 1) показав, що середня концентрація вітаміну D у дітей з мінімальною активністю склала 30,09 [11,88–2,18] нг/мл, у дітей з низькою активністю – 10 [4,34–22,76] нг/мл, помірною – 13,4 [8,48–18,46] нг/мл, з високою активністю – 12,64 [10,85–17,02] нг/мл. Виявлено статистично значущий зв'язок (p<0,01) між біохімічною активністю АГ та дефіцитом вітаміну D. Дефіцит вітаміну D статистично значуще частіше діагностувався в дітей з високоактивним АГ ( $\chi^2=12,59$ ; p<0,01 між групою дітей з мінімальною та високою біохімічною активністю).

Не встановлено статистично достовірної різниці (p>0,05) у рівні забезпеченості вітаміном D між групами дітей з низькою, помірною та високою біохімічною активністю.

У дітей з цирозом печінки (ЦП) і порушенням синтетичної функції – 43,4% (n=13) – середній рівень вітаміну D становив 10,85 [9,79–19,22 нг/мл]. У жодної дитини цієї групи не було оптимального рівня вітаміну D, тоді як рівень дефіциту становив 84,7% (n=11),

Таблиця 1

**Забезпеченість вітаміном D дітей з аутоімунним гепатитом залежно від біохімічної активності, абс. (%), Ме [UQ-LQ]**

Рівень забезпеченості вітаміном D, нг/мл	Біохімічна активність			
	мінімальна (n=3)	низька (n=4)	помірна (n=4)	висока (n=19)
Середній	30,09 [11,88-2,18]	10 [4,34-22,76]	13,4 [8,48-18,46]	12,64 [10,85-17,02]
Оптимальний	2 (75,0) 31,13 [30,09-2,18]	–	–	–
Недостатність	–	1 (25,0) 22,76 [22,76-2,76]	1 (25,0) 22,31 [22,31-2,31]	2 (6,7) 23,03 [22,94-23,12]
Дефіцит	1 (25,0) 1,88 [11,8-11,88]	3 (75,0) 10 [5,21-19,22]	3 (75,0) 7,18 [4,34-9,79]	17 (56,7)* 12,13 [10,85-15,51]

Примітка: \* – відмінність вірогідна (p<0,05).



Таблиця 2

**Забезпеченість вітаміном D дітей з автоімунним гепатитом залежно від наявності цирозу печінки, абс., %, Ме [UQ-LQ]**

Рівень забезпеченості вітаміном D, нг/мл	Хворі на АГ із ЦП (n=13)			Хворі на АГ без ЦП (n=17)		
	абс.	%	Ме [UQ-LQ]	абс.	%	Ме [UQ-LQ]
Дефіцит	11	84,7	10,8 [9-17,02]	13	76,4	12,64 [10,9-17,2]
Недостатність	2	15,3	22,5 [22,3-22,8]	2	11,8	22,94 [22,94-23,12]
Оптимальний рівень	-	-	-	2	11,8	30,09 [30,09-32,18]

Таблиця 3

**Частота дефіциту вітаміну D у дітей з автоімунним гепатитом залежно від регіону проживання, абс. (%), Ме [UQ-LQ]**

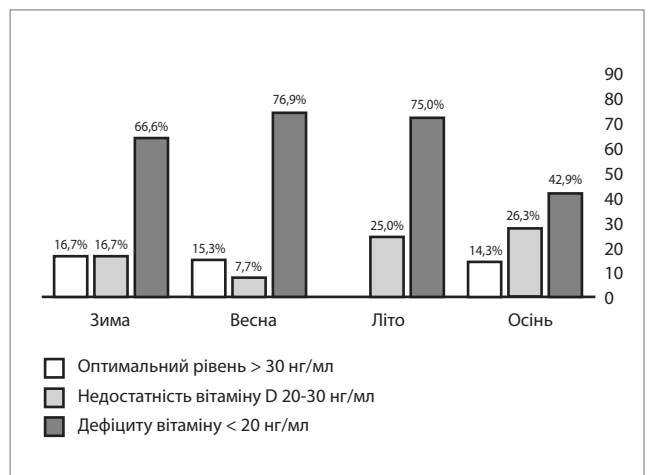
Рівень забезпеченості вітаміном D, нг/мл	Регіон проживання				
	північний (n=4)	південний (n=6)	західний (n=9)	східний (n=2)	центральний (n=9)
Середній	18,5 [13,9-21,5]	13,7 [9,8-23,1]	10,86 [7,24-32,2]	16,4 [10,0-22,8]	15,5 [15,0-19,8]
Дефіцит	3 (75,0) 17,0 [10,8-20,0]	4 (66,7) 10,8 [8,5-13,7]	6 (66,7) 9,04 [5,21-10,9]	1 (50,0) 10,0 [10,0-10,0]	7 (77,7) 15,2 [12,6-19,2]
Недостатність	1 (25,0) 22,9 [22,9-22,9]	1 (16,7) 23,1 [23,1-23,1]	—	1 (50,0) 22,8 [22,8-22,8]	2 (22,2) 21,8 [21,2-22,3]
Оптимальний	—	1 (16,7) 30,0 [30,0-30,0]	3 (33,3) 38,6 [32,2-50,9]	—	—

із них тяжкий дефіцит <10 нг/мл – у 53,8% (n=7). Середній рівень вітаміну D у групі дітей без проявів ЦП – 56,7% (n=17) – становив 12,64 [10,9–17,2]. Оптимальний рівень вітаміну D у даній групі відмічався в 11,8% (n=2), недостатність – у 11,8% (n=2), дефіцит – у 76,4% (n=13). Однак не виявлено статистично достовірної різниці в забезпеченості вітаміном D між групою дітей з ЦП та без ЦП (p>0,05), що може бути пов'язано з малою чисельністю досліджуваних груп (табл. 2).

Під час аналізу забезпеченості вітаміном D дітей з АГ залежно від регіону проживання встановлено, що на всій території України в досліджуваних групах дітей спостерігався дефіцит вітаміну D. Частка дефіциту 25(ОН)D у сироватці крові дітей з АГ західного регіону становила 66,7%, східного – 50,0%, центрального – 77,7%, північного – 75,0%, південного – 66,7% (табл. 3). Проведений аналіз не виявив статистично достовірної різниці в забезпеченості вітаміном D дітей з АГ залежно від регіону проживання.

Оцінка впливу сезонного чинника на концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові дітей з АГ показала, що середній рівень вітаміну D протягом року знаходився в зоні дефіциту незалежно від пори року. Так, взимку середній

рівень вітаміну D становив 18,5 нг/мл, навесні – 10,86 нг/мл, влітку і восени – 19,5 нг/мл і 19,2 нг/мл відповідно (табл. 4). Найнижчий рівень концентрації 25(ОН)D у сироватці крові спостерігався навесні. Частка дефіциту вітаміну D навесні у дітей з АГ становила 76,9%, влітку – 75,0%, а восени і взимку – 42,9% і 66,6% відповідно ( $\chi^2=1,11$ , p>0,05). Недостатність вітаміну D взимку мала місце у 16,7%, навесні – у 7,7%, восени – у 28,6%, влітку – у 25% обстежених. Оптимальний рівень вітаміну D взимку відмічався в 16,7% дітей, навесні –



**Рис. 2.** Забезпеченість вітаміном D дітей з автоімунним гепатитом залежно від пори року

у 15,3%, восени — у 14,3%, а влітку — у жодного хворого (рис. 2). Середня концентрація вітаміну D в сироватці крові дітей з АГ залежно від пори року становила: взимку — 18,5 нг/мл, навесні — 10,86 нг/мл, влітку — 19,5 нг/мл, восени — 19,2 нг/мл. Не встановлено статистично достовірної різниці в забезпеченості вітаміном D хворих на АГ залежно від пори року ( $p > 0,05$ ).

Для вивчення впливу віку та статі на рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей з АГ усі хворі були розділені на дві групи і три вікові підгрупи (табл. 5). Аналіз отриманих даних показав, що найнижчий рівень вітаміну D спостерігався у дівчат і хлопців віком 10–18 років, частка дефіциту в групі хлопців становила 83,3%, у дівчат — 66,7%. Не виявлено вірогідної різниці щодо рівня 25(OH)D у сироватці крові між хлопчиками

і дівчатками в загальній групі обстежених та між віковими категоріями ( $p > 0,05$ ). Це може бути пов'язане з невеликою кількістю дітей у кожній віковій підгрупі на даному етапі дослідження.

## Висновки

Таким чином, у переважної більшості дітей з АГ концентрація вітаміну D у сироватці крові знижена, а середні значення 25(OH)D знаходяться в зоні дефіциту.

Встановлено взаємозв'язок забезпеченості вітаміном D з активністю запального процесу в печінці. Так, у дітей з високою активністю гепатиту зафіксовано найнижчі показники метаболіту вітаміну D. Не виявлено статистично значущих відмінностей у показниках забезпеченості вітаміном D дітей з АГ залежно від статі, віку, пори року і регіону проживання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Поворознюк ВВ, Плутовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: ВД «Заславський О.Ю.»: 256.
2. Adams JS, Hewison M. (2008, Feb.). Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 4 (2): 80–90.
3. Akeno N., Saikatsu S., Kawane T., Horiuchi N. (1997, July). Mouse Vitamin D-24-Hydroxylase: Molecular Cloning, Tissue Distribution, and Transcriptional Regulation by  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D 3 1. *Article Endocrinology.* 138 (6): 2233–2240.
4. Azim A, Ahmed A, Yadav S. (2013). Prevalence of vitamin D deficiency in critically ill patients and its influence on outcome: experience from a tertiary care centre in North India (an observational study). *J Intensive Care.* 1 (1): 14.
5. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. (2013). Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int.* 26: 1175–1186.
6. D'Aldebert E, Bieyeme Bi Mve MJ, Mergem M, Wendum D, Firrincieli D, Coilly A, Fouassier L, Corpechot C, Poupon R, Housset C, Chignard N. (2009, Apr.). Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium. *Gastroenterology.* 136 (4): 1435–1443.
7. Dancycyngier H. (2010). *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases.* Volum 1: 879–929.
8. Eltayeb AA, Abdou MAA, Abdel AM. (2015). Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children. *World J Gastroenterol.* 21 (4): 1284–1291.
9. Fisher L, Fisher A. (2007, Apr.). Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5 (4): 513–520. Epub 2007 Jan 10.
10. Gascon-Barre M, Demers C, Mirshahi A, Neron S, Zalzal S, Nanci A. (2003, May). The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in non-parenchymal and biliary epithelial cells. *Hepatology.* 37 (5): 1034–1042.
11. Holick MF. (2007, Jul.). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 19; 357 (3): 266–281.
12. Holick MF. (2008). Diabetes and the vitamin D connection. *Curr Diab. Rep.* 8: 393–398.
13. Ludwig J, McFarlane IG, Rakela J, Alvarez, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A, Chapman RW et al. (1995). Terminology of chronic hepatitis. *American Journal of Gastroenterology.* 90; 2: 181–189.
14. Iruzubieta P, Teran A, Crespo J, Fabrega E. (2014, Dec.). Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 27; 6 (12): 901–915.
15. Kamen DL, Tangpricha V. (2010). Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J. Mol. Med.* 88: 441–450.
16. Kitson MT, Roberts SK. (2012). D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *Journal of Hepatology.* 57: 897–909.
17. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L. (2006, Mar.). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 24; 311 (5768): 1770–1773.
18. Cumali Efe, Taylan Kav, Cisel Aydin, Mustafa Cengiz, Narin Nasiroglu Imga. (2014, Jul). Low Serum Vitamin D Levels Are Associated with Severe Histological Features and Poor Response to Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 59(12).
19. Luonga K, Nguyen L. (2013). The Role of Vitamin D in Autoimmune Hepatitis. *J Clin Med Res.* 5 (6): 407–415.
20. Malham M, Jorgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M, Dahlerup JF. (2011, Feb.). Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol.* 21; 17 (7): 922–925.
21. Mathieu C, Badenhop K. (2005, Aug.). Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab.* 16 (6): 261–266.
22. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen A, Montonen J, Reunanen A, Mattila C. (2007). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 30: 2569–2570.
23. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. (2008, Sep.). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 8 (9): 685–698.
24. Peterlik M, Cross HS. (2009). Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *European Journal of Clinical Nutrition.* 63: 1377–1386.
25. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. (2011, Nov.). Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 75 (5): 575–584.
26. Rahman AH, Branch AD. (2013). Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 58: 184–189.

## Сведения об авторах:

**Березенко Валентина Сергеевна** — д.мед.н., ст.н.с., руководитель отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55. Зав. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-89.

**Михайлюк Христина Зеновьевна** — врач ординатор отделения детской гепатологии, аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины», ассистент каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Шадрин Валерий Олегович** — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных заболеваний НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 12.

**Крат Виктория Васильевна** — мл.н.с. отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Статья поступила в редакцию 02.10.2017 г.

**Т.В. Починок, О.В. Журавель, С.С. Воронина, О.В. Гур'єва**  
**Патогенетичні механізми коморбідного перебігу респіраторної патології та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей, які часто хворіють**

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):98-104; doi 10.15574/PP.2018.73.98

**Мета** — провести аналіз даних літератури щодо патогенетичних механізмів респіраторної патології при поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою в дітей, які часто хворіють.

**Методи.** Використано методи семантичного оцінювання, порівняння, системного, а також структурно-логічного аналізів.

**Результати та висновки.** Виділено два провідні механізми — мікроаспіраційний та рефлекторно-вагусний. Встановлено, що в розвитку запалення при частих гострих респіраторних захворюваннях, при поєднаному перебігу з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, в дітей та підлітків істотну роль відіграють порушення функцій місцевої системи імунітету — MALT (mucosa associated lymphoid tissue), а патологічний процес у дихальних шляхах пацієнтів із патологією, асоційованою з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, спричиняють зміни імунної системи — порушення співвідношення Т- і В-лімфоцитів, дисбаланс С3, С4 та С5 компонентів комплементу IgG, IgM, IgA.

У літературі вказується, що при коморбідному перебігу респіраторної патології з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою слід враховувати стан вегетативної та ендокринної регуляції в дітей пубертантного віку.

Виявлено, що при поєднанні респіраторної патології та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби важливе значення має ендокринна активність ендотелію та інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів.

За даними досліджень, основним патогенетичним внеском гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в розвиток патології дихальних шляхів є зниження функції антирефлюксного бар'єру та зменшення стравохідного кліренсу, з розвитком рефлюкс-асоційованої бронхообструкції. При такій коморбідності формується «замкнене коло» та спостерігається взаємообтяження захворювань.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, респіраторна патологія, діти, які часто хворіють, патогенетичні механізми.

**Pathogenetic mechanisms of respiratory pathology with comorbid gastroesophageal reflux disease in frequently ill children**

*T.V. Pochinok, O.V. Zhuravel, S.S. Voronina, O.V. Gurieva*

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

**Objective** - to analyse the literature data on common pathogenetic mechanisms of respiratory pathology associated with gastroesophageal reflux disease in frequently ill children.

**Methods.** Methods of semantic evaluation, comparison, system as well as structural-logical analysis were used.

**Results and conclusions.** Two leading mechanisms are distinguished: microaspirating and reflexly vagal. It has been established that in the development of inflammation with frequent acute respiratory diseases associated with gastroesophageal reflux disease in children and adolescents, the dysfunction of the local immune system (MALT) (mucosa associated lymphoid tissue) plays a significant role, and the pathological process in the airways of patients with associated gastroesophageal reflux disease, is caused by the immune system changes, including a violation of the T- and B-lymphocyte ratio, imbalance of C3, C4 and C5 components of the complement IgG, IgM, IgA.

It is indicated in the literature that in case of the respiratory pathology with comorbid gastroesophageal reflux disease, the vegetative and endocrine regulation in children of pubertal age should be taken into account. It was found that in the combination of respiratory pathology and gastroesophageal reflux disease, endocrine endothelial activity and the intensity of lipid peroxidation processes are of great importance.

The researches has shown that the main pathogenetic contribution of gastroesophageal reflux disease to the development of respiratory pathology is the decreased functioning of the antireflux barrier and reduced oesophageal clearance, which cause the development of reflux-associated bronchial obstruction. In such comorbidity, a vicious circle is formed and the mutual burdening of diseases takes place.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, respiratory disease, frequently ill children, pathogenetic mechanisms.

**Патогенетические механизмы коморбидного течения респираторной патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у часто болеющих детей**

*Т.В. Починок, Е.В. Журавель, С.С. Воронина, О.В. Гурьева*

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

**Цель** — провести анализ данных литературы о патогенетических механизмах респираторной патологии при сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у часто болеющих детей.

**Методы.** Используются методы семантического оценивания, сравнения, системного, а также структурно-логического анализов.

**Результаты и выводы.** Выделены два ведущих механизма — микроаспирационный и рефлекторно-вагусный. Установлено, что в развитии воспаления при частых острых респираторных заболеваниях, при сочетанном течении с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, у детей и подростков существенную роль играют нарушения функции местной системы иммунитета — MALT (mucosa associated lymphoid tissue), а патологический процесс в дыхательных путях пациентов с патологией, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, развивается вследствие изменения иммунной системы — нарушений соотношения Т- и В-лимфоцитов, дисбаланса С3, С4 и С5 компонентов комплемента IgG, IgM, IgA. В литературе указывается, что при коморбидном течении респираторной патологии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью необходимо учитывать состояние вегетативной и эндокринной регуляций у детей пубертантного возраста. Установлено, что особое значение имеет эндокринная активность эндотелия и интенсивность процессов перекисного окисления липидов.

По данным исследований, основная патогенетическая роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в развитии патологии дыхательных путей заключается в снижении функции антирефлюксного барьера и уменьшении пищевода клиренса, с развитием рефлюкс-ассоциированной бронхообструкции. При такой коморбидности формируется «порочный круг» и имеет место факт взаимообтяжения заболеваний.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, респираторная патология, часто болеющие дети, патогенетические механизмы.

### Актуальність

Діти, які часто хворіють, — це група диспансерного спостереження з частими респіраторними захворюваннями, що виникають унаслідок транзиторних порушень захисних систем організму [7, 23]. До 60–80% цих пацієнтів страждають на рецидивний бронхіт, бронхіальну астму, хронічний тонзиліт, синусит тощо.

Існують чисельні дослідження факторів ризику респіраторної патології в дітей і підлітків віком до 15 років [11, 17]. Останнім часом приділяється увага коморбідному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) із респіраторними захворюваннями.

Водночас, особливості клінічної картини такої коморбідності, у тому числі відсутність типової симптоматики для цієї поєднаної патології, значно ускладнюють діагностику подібних порушень.

Тому питання щодо ролі ГЕРХ в етіології гострих респіраторних захворювань, спільних патогенетичних механізмів, у тому числі імунологічних, у дітей, які часто хворіють, залишається спірним у педіатричній практиці, що потребує додаткового дослідження та подальшої розробки.

**Мета** літературного огляду — провести аналіз даних літератури щодо спільних патогенетичних механізмів при коморбідному перебігу респіраторної патології та ГЕРХ у дітей, які часто хворіють.

### Методи дослідження

Використано методи семантичного оцінювання, порівняння, системного, а також структурно-логічного аналізів.

### Результати дослідження та їх обговорення

На сьогоднішній день виділяють два провідні патогенетичні механізми формування респіраторної патології при ГЕРХ: 1) мікроаспіраційний — розвиток ураження дихальних шляхів унаслідок закидання шлункового вмісту в просвіт бронхіального дерева; 2) рефлексорний (вагусний) — індукування респіраторної патології та бронхообструктивного синдрому в результаті стимуляції вагусних рецепторів дистальної частини стравоходу [2, 4].

Підтвердження мікроаспіраційної теорії отримане Tuschman D.N. (1984) у дослідях на кішках, який продемонстрував збільшення легеневого опору в 4,65 разу після інфузії 0,5 мл 0,2% розчину HCl у трахею порівняно з 1,5-кратним підвищенням останнього після

введення 10 мл HCl у стравохід. У цьому експерименті показано, що мікроаспірація соляної кислоти в трахею є сильнішим чинником бронхоспазму, що асоціюється саме з ГЕРХ, а не просто з кислотним рефлюксом у стравохід [37].

Морфологічно в підлітків відмічається кореляція між часом патологічної стравохідної кислотної експозиції та нейтрофільною інфільтрацією бронхіального дерева [9, 12].

Lai Y.G. та співавт. (2010) довели на тваринних моделях, що підвищена кислотність шлунка супроводжується збільшенням рівнів IL-5, IL-6 та IL-8, а також підвищенням числа нейтрофілів у бронхоальвеолярній лаважній рідині [27]. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що закислення стравоходу може впливати на виникнення запального процесу дихальних шляхів [14].

На тваринних моделях встановлено, що наявність кислоти в стравоході індукує вивільнення тахікінінів та субстанції P, що приводить до набряку слизової оболонки трахеобронхіального дерева [22, 26]. У повітряних шляхах знаходиться багато нейрокінових рецепторів, а в дітей з коморбідним перебігом ГЕРХ та респіраторної патології у вигляді бронхообструктивного синдрому експресія цих рецепторів є значно підвищеною. Стимуляція цих рецепторів призводить до бронхоконстрикції, а також до інших судинних і прозапальних ефектів [29].

Згідно з рефлексорною теорією, подразнення слизової оболонки стравоходу кислим шлунковим вмістом викликає бронхоспазм, опосередкований через блукаючий нерв. Одна з ранніх робіт, що підтверджує цю теорію, виконана Mans I. та співавт., які в 1978 р. провели перфузію стравоходу 0,1 розчином соляної кислоти (HCl) 15 пацієнтам, що страждали на бронхіальну астму та гастроєзофагеальний рефлюкс; це викликало зростання легеневого опору та швидке його падіння після стихання симптомів рефлюксу [3].

В експерименті Thomas A.D. (2010) при тривалій 8-тижневій мікроаспірації соляної кислоти у тварин зі штучно індукованою гіперреактивністю бронхіального дерева спостерігалось зниження концентрації IL-5, який призводить до активації еозинофілів і розвитку бронхообструктивного синдрому [36].

Porsbjerg S. (2005) вказав, що у хворих із поєднаним перебігом ГЕРХ та респіраторної патології існує позитивна кореляція між патологічною стравохідною кислотною дією,



рівнем нейрокіну А і субстанції Р у харкотинні [30].

Локальні аксональні рефлекси при бронхообструктивному синдромі також активовані, а аксони нейронів міоентеричного стравохідного сплетення, що містять оксид азоту, прилягають безпосередньо до трахеї [21]. На тваринних моделях встановлено, що наявність кислоти в стравоході індукує вивільнення тахікінінів та субстанції Р, що сприяє набряку слизової оболонки трахеобронхіального дерева [22, 26].

ГЕРХ у дітей, які часто хворіють, може проковувати підвищення інтрагастрального та внутрішньогрудного тиску, що маніфестує у вигляді хронічного кашлю та епізодів експіраторного диспное, порушення вагусної регуляції, зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера. У пацієнтів із бронхообструкцією та підвищеним тонусом парасимпатичної нервової системи можлива гіперхолінергічна відповідь на неспецифічні стимули. Бронхоспазм, який провокується вдиханням метахоліну, посилює розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та кількість епізодів гастроєзофагеального рефлюксу в даній категорії пацієнтів. Кашель, підвищуючи тиск у черевній порожнині та посилюючи розслаблення нижнього стравохідного сфінктеру, замикає «замкнене коло». Синдром гіперповітряності легенів, підвищений внутрішньогрудний тиск викликають зміщення ніжок діафрагми, що беруть участь у формуванні стравохідно-шлункового бар'єру. Тобто особливістю перебігу ГЕРХ із бронхообструктивним синдромом є переважання проявів респіраторної патології [16].

Розглядаючи імунні механізми коморбідного перебігу захворювань дихальних шляхів і ГЕРХ, слід відмітити ряд таких передумов.

По-перше, в розвитку запалення при частих гострих респіраторних захворюваннях у дітей та підлітків істотну роль відіграють порушення функцій місцевої системи імунітету, представленої лімфоїдною тканиною, що асоціюється зі слизовими оболонками (MALT — mucosa associated lymphoid tissue). Центральні органи імунної системи в онтогенезі формуються з кишкової тканини, зокрема, з глоткових кишень. Пейєрові бляшки тонкої кишки — найважливіші «постачальники» Т- і В-лімфоцитів для лімфоїдних утворень усіх слизових оболонок та інших відділів імунної системи [35].

Сучасна концепція бронхообструктивного синдрому в дітей базується на визнанні провідної ролі ІgE-опосередкованих механізмів, що призводять до формування імунного (алергічного) запалення дихальних шляхів і стає патогенетичною основою захворювання. Підвищена продукція ІgE В-лімфоцитами є наслідком проліферації та активації Th2-клонів алергенспецифічних CD4 Т-лімфоцитів та обумовленої нею гіперпродукції ІL-4 [5]. При гострих респіраторних інфекціях у дітей та підлітків типовими лабораторними ознаками вважають підвищення концентрації в сироватці крові таких цитокінів, як ІL-1, фактор некрозу пухлини, ІL-4, ІL-5, ІL-6, ІL-8, ІL-13, зниження концентрації ІL-10, ІL-12 та інтерферону.

По-друге, роль шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як найважливішого посередника взаємодії організму із зовнішнім середовищем, визначається сукупністю пов'язаних із ним захисних механізмів. До чинників неспецифічного захисту відноситься кисле середовище шлункового соку, моторна активність органів травлення, агресивність секретів тонкої кишки, нормальний склад мікробіоценозу товстої кишки, а це запобігає інфікуванню патогенною флорою [15].

У ШКТ вивчено дві системи локального імунного захисту: лімфоїдна тканина, представлена безліччю лімфоїдних утворень, що асоціюються з кишечником на усьому його протязі (GALT-система), та окремі клітинні лімфоїдні елементи, що локалізуються в слизовій оболонці (MALT-система). Ці системи здійснюють імунний контроль у слизовій оболонці ШКТ, реалізуючи функції розпізнавання харчових антигенів та індукцію толерантності до них, блокуючи патогенні мікроорганізми і забезпечуючи механізми імунної пам'яті [10].

Лімфоїдна тканина GALT-системи містить В-клітини, які можуть мігрувати в мезентеріальні лімфатичні вузли та селезінку. Парентеральна імунізація може впливати на проліферацію антигенспецифічних В-клітин у кишечнику, а це сприяє сенсibiliзації лімфоїдної тканини ШКТ і має велике значення в процесах резорбції антигенів у ШКТ та забезпеченні місцевих механізмів захисту [36].

MALT-система представлена лімфоїдними клітинами, що відносяться як до Т, так і до В систем імунітету. Істотну роль у регуляції імунної відповіді ШКТ відіграють Т-лімфоци-

ти, здатні розпізнавати антиген і взаємодіяти з клітинами-ефекторами. Антигени, впливаючи на лімфоцити травного тракту, чинять безпосередній вплив на їх диференціювання, проліферацію і міграцію, яка відбувається у MALT-системі [36].

По-третє, гістологічні зміни, виявлені в слизовій оболонці кишечника у хворих з частими респіраторними захворюваннями та бронхообструкцією без явних клінічних ознак захворювання ШКТ, схожі з такими в слизовій оболонці бронхів. Відмічається скупчення мононуклеарів, еозинофілів та інших клітин запалення, що виділяють різні прозапальні цитокіни [8].

На сьогодні основними патогенетичними чинниками, які спричиняють розвиток респіраторної патології при GERX, вважаються: 1) недостатність кардії; 2) слабкість нижнього стравохідного сфінктера; 3) слабкість верхнього стравохідного сфінктера; 4) зміна перистальтики стравоходу; 5) кила стравохідного отвору діафрагми; 6) тривале пептичне подразнення стравоходу рефлюксатом і стимуляція його рецепторів (у тому числі вагусних); 7) зниження стравохідного кліренсу; 8) зниження резистентності слизової стравоходу; 9) порушення координації ковтального рефлексу і закриття голосової щілини під час ковтання; 10) аспірація рефлюксата в бронхіальне дерево [20].

З розвитком рефлюкс-асоційованої бронхообструкції формується «замкнене коло» — при кашлі та/або подовженому ускладненому видиху, чиханні зростає градієнт тиску між грудною кліткою та черевною порожниною, а це закономірно провокує гастроєзофагеальний рефлюкс, а індукований рефлюксом бронхоспазм викликає необхідність застосування та/або збільшення дози бронходилататорів і кортикостероїдів, які ще більше знижують тонус нижнього стравохідного сфінктера, стимулюють посилену секрецію соляної кислоти в шлунку і відповідно провокують рефлюкс [33].

Тобто спостерігається взаємообтяження обох захворювань.

Як механізми залучення легень у патологічний процес в цьому випадку можуть розглядатися потрапляння сенсibilізованих клітин із загального кровотоку в легені, а також продукція активованим епітелієм ШКТ протизапальних цитокінів, що індукують синтез активних форм кисню та інших протизапаль-

них молекул, які ушкоджують легені. Розвиток патологічного процесу в дихальних шляхах можуть спричиняти зміни імунної системи (порушення співвідношення Т- і В-лімфоцитів, дисбаланс С3а, С4а та С5а компонентів комплементу, підвищення рівнів IgG, IgM, IgA в пацієнтів із GERX-асоційованою патологією [38]).

До частих респіраторних інфекцій при GERX також призводить дефіцит гуморальних факторів, які потенціюють функції фагоцитів, дефекти в системі комплементу, інгібіторів протеаз, фібрoneктину та ін. Причиною затяжного запалення можуть бути дефекти самих клітин, які беруть участь у запальній реакції. Так, при функціональній неповноцінності Т-лімфоцитів знижується мікробіоцидність фагоцитів, і запалення приймає торпідний перебіг [13].

Секреторний IgA (sIgA), до структури якого входить секреторний компонент, не руйнується під дією протеолітичних ферментів, унаслідок чого основна функція цього класу імуноглобулінів спрямована саме на захист слизових оболонок, де він концентрується в муциновому шарі. Відсутність у дітей, які часто хворіють, IgA синтезуючих клітин ШКТ є найбільш частим імунодефіцитним станом. На інтенсивність синтезу sIgA також значно впливає мікрофлора кишечника. Показано, що непатогенні мікроорганізми мають високі імуногенні властивості, що визначає їх значення для розвитку місцевого імунітету і дозрівання лімфоїдного апарату кишечника [25].

При цьому відомо, що пік патології верхніх відділів травного тракту доводиться на період статевого дозрівання [1]. Незбалансованість і напруженість обмінних процесів у пубертатний період, нестабільність вегетативної та ендокринної регуляції призводить до формування морфофункціональних змін травного тракту, у тому числі верхніх його відділів. Деякі автори, розглядаючи пубертат як критичний період онтогенезу, пов'язаний з віковими змінами ендокринної системи у вигляді елементів гормональної дисрегуляції, не виключають вірогідність порушення функціонального стану ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, що відіграє важливу роль у загальному спектрі тригерних чинників ризику, які впливають на формування коморбідного перебігу функціональних розладів ШКТ та бронхолегеневої патології.

Ендокринна активність ендотелію залежить від його функціонального стану. З одного боку, ендотелій бере участь практично в усіх процесах, що визначаються як гомеостаз, гемостаз і запалення; з іншого — це перший орган-мішень, який найраніше реалізовує багато ланок різної патології, у тому числі захворювань органів травлення. Оксид азоту (NO) відноситься до універсальних регуляторів фізіологічних функцій організму, відіграє важливу роль у розвитку багатьох патофізіологічних станів [24]. Експериментальні дослідження свідчать, що NO нормалізує мікроциркуляцію, спричиняє антибактеріальну дію, бере участь в інфекційних та запальних процесах, активізує функцію макрофагів і проліферацію фіброblastів, а також стимулює регенерацію тканин [6].

Також хронічна патологія верхніх відділів ШКТ супроводжується метаболічними порушеннями. Їх наслідком може бути формування ендогенної інтоксикації, обумовленої появою в біологічних рідинах сполук, які є проміжними або кінцевими продуктами обміну. Одними з таких сполук є молекули середньої маси (МСМ) — гетерогенна група речовин, переважно пептидної природи, з молекулярною масою 300–5000 Да. Дослідження рівня МСМ як маркера ендогенної інтоксикації викликає інтерес у педіатрії. Аналізуються перспективи використання цього показника для контролю терапії та прогнозування захворювання [28].

Додатковим індикатором, який свідчить про ступінь ендогенної інтоксикації, є інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і активність антиоксидантних ферментів. ПОЛ відносяться до неспецифічних реакцій, вираженість яких нерідко допомагає оцінити ранні, ще зворотні, зміни в організмі, визначає прогноз і результат багатьох патологічних станів [31, 39].

Так або інакше, основним патогенетичним чинником виникнення ГЕРХ є хлористоводнева кислота шлункового соку. Тобто ГЕРХ можна віднести до кислотозалежних захворювань, обумовлених порушенням двох фізіологічних ланок. По-перше, це зниження функції антирефлюксного бар'єру, умовами для якого є: первинне зниження тиску в нижньому сфінктері стравоходу; збільшення частоти епізодів його спонтанного розслаблення; порушення його структури [32].

По-друге, зменшення стравохідного кліренсу, з яким пов'язують декілька причинних

чинників: зменшення нейтралізуючої дії слини та бікарбонатів харчового слизу; пригнічення вторинної перистальтики і зниження тону стінки грудного відділу стравоходу; ушкодження слизової оболонки слабо-кислим або газоподібним рефлюксатом (хлористоводневою кислотою, пепсином, жовчними кислотами); порушення випорожнення шлунка; підвищення внутрішньочеревного тиску [18].

Серед клінічних симптомів, які є наслідком езофаголарингеального рефлюксу, так званих рефлюкс-асоційованих захворювань, виділяють: карієс зубів, гінгівіти, рефлюкс-ларингіти, дисфагію, globus Pharyngeus, хронічний кашель, ларингеальні та трахеальні трахеїти [19].

До орофарингеальних симптомів відносяться ті, які виникають при ураженні органів ротової порожнини та глотки соляною кислотою шлункового соку, що міститься в рефлюктаті. Вони включають запалення носоглотки та під'язикової мигдалини, фарингіт, відчуття грудки в горлі, злоякісні ураження глотки. Отоларингологічні симптоми можуть проявлятися ларингітом, охриплістю голосу, виразками, гранульомами, поліпами голосових зв'язок, середнім отитом, оталгіями, ринітом.

На відміну від гортані, для стравоходу рефлюкс соляної кислоти і пепсину є багато в чому фізіологічним станом. Існують механізми захисту від їх ушкоджувальної дії: вироблення бікарбонатів, продукція слизу і перистальтичні скорочення — кліренс стравоходу. Вони дозволяють уникнути формування патологічних осередків навіть при досить тривалій експозиції соляної кислоти і пепсину. Є окремі дослідження, які підтверджують особливу чутливість мукоциліарного транспорту до ушкоджувальної дії шлункового соку [34].

Причини подібної уразливості слизової верхніх дихальних шляхів залишаються досі не з'ясовані. Одним із напрямів цих досліджень стала оцінка ролі карбоангідази, що каталізує гідратацію іонів діоксиду вуглецю і продукує іони бікарбонату, які активно проникають у позаклітинний простір, де і нейтралізують шлунковий сік. Завдяки збільшенню рН, карбоангідаза відіграє о

посередковану роль у зниженні активності пепсину. Фермент має специфічний розподіл по різних тканинах організму. Присутність карбоангідази в епітелії стравоходу фізіологічно обумовлена необхідністю секреції бікарбонатів для нейтралізації залишків шлункового соку при фізіологічному рефлюксі під час

проходження перистальтичної хвилі. У пацієнтів із ГЕРХ рівень карбоангідрази збільшений порівняно з нормою на 15–20%. Зміна концентрації карбоангідрази супроводжується і зміною її локалізації в епітеліальних шарах. Якщо в нормі вона розташовується переважно в базальних шарах епітелію, то в запаленому стравоході — у верхніх епітеліальних шарах. Уразливість слизової гортані і трахеї при гастроєзофагеальному рефлюксі пов'язана з низьким рівнем карбоангідрази в слизовій гортані і трахеї. У роботах Axford S.E. (2001) отримані дані про зниження рівня карбоангідрази порівняно з нормою у 64% пацієнтів [34].

З аналізу літературних джерел можна виділити такі механізми взаємообтяження ГЕРХ та респіраторної патології: 1) ушкодження слизової стравоходу продуктами дегрануляції, викид імунікомпетентних та ендокринних клітин; 2) ушкодження стравоходу еозинофільними протеїнами; 3) підвищення внутрішньочеревного тиску під час кашлю, подовженні видиху, нападах ядухи; 4) зниження моторно-евакуаторної функції шлунка, недостатність пілорусу та дуодено-гастральний рефлюкс; 5) слабкість нижнього та верхнього стравохідного сфінктерів, недостатність кардії; 6) кила стравохідного отвору діафрагми; 7) ушкодження рефлюксатом слизової стравоходу; 8) зниження стравохідного кліренсу та резистентності слизової стравоходу; 9) використання в лікуванні астми антиастматичних лікарських засобів, які призводять до слабкості стравохідних сфінктерів.

Посередниками в розвитку ГЕРХ можуть бути: індуковане ураження слизової дванадцятипалої кишки, шлунка та стравоходу, ерозивно-виразкове ураження гастродуоденальної зони та порушення її моторно-евакуаторної функції.

Таким чином, особливості клінічної картини коморбідного перебігу ГЕРХ і респіратор-

ної патології значно ускладнюють діагностику подібних порушень, а питання щодо ролі ГЕРХ в етіології респіраторних захворювань у дітей, які часто хворіють, є не до кінця зрозумілим, у тому числі у вітчизняній практиці, тому потребує проведення відповідних досліджень.

## Висновки

За результатами літературного огляду проведено аналіз спільних патогенетичних механізмів респіраторної патології та ГЕРХ у дітей, які часто хворіють; виділено два провідні — мікроаспіраційний та рефлекторно-вагусний.

У розвитку запалення при частих гострих респіраторних захворюваннях за поєданого перебігу з ГЕРХ у дітей та підлітків істотну роль відіграють порушення функцій місцевої системи імунітету — MALT (mucosa associated lymphoid tissue).

Патологічний процес у дихальних шляхах пацієнтів із ГЕРХ-асоційованою патологією спричиняють зміни імунної системи — порушення співвідношення Т- і В-лімфоцитів, дисбаланс С3, С4 та С5 компонентів комплементу IgG, IgM, IgA.

При коморбідному перебігу респіраторної патології та ГЕРХ необхідно враховувати стан вегетативної та ендокринної регуляції у дітей пубертантного віку.

При поєднанні респіраторної патології та ГЕРХ важливе значення має ендокринна активність ендотелію та інтенсивність процесів ПОЛ.

Основним патогенетичним внеском ГЕРХ у розвиток патології дихальних шляхів є зниження функції антирефлюксного бар'єру та зменшення стравохідного кліренсу, з розвитком рефлюкс-асоційованої бронхообструкції, при цій коморбідності формується «замкнене коло» та спостерігається взаємообтяження захворювань.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бельмер СВ, Коколина ВФ. (2011). Практическое руководство по детским болезням. Т.2. Гастроэнтерология детского возраста. Москва: Медпрактика: 468.
2. Брыксина ЕЮ, Почивалов АВ. (2014). Особенности течения бронхолегочной дисплазии на фоне микроаспирации желудочного содержимого. Научные ведомости. 18 (189): 119–123.
3. Бурков СГ. (2011). Клиническое течение, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с бронхиальной астмой. Фарматека. 6: 38–43.
4. Жихарева НС. (2013). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Медицинский совет. 3: 34–41.
5. Просекова ЕБ. (2013). Динамика ИЛ-1 и ИЛ-6 в оценке активности воспалительного процесса и эффективности терапии при бронхиальной астме у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1: 25–42.
6. Свистунов БД, Андреев ВГ, Макарова ГВ и др. (2011). Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 6: 50–52.
7. Шабалов НП. (2011). Детская гастроэнтерология. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ: 736.
8. Annagur A, Kendirli SG, Yilmaz M et al. (2012). Is there any relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial



- infections; Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and helicobacter pylori. *J. Trop. Pediatr.* 53 (5): 313–318.
9. Axford SE, Sharp N, Ross PE et al. (2011). Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 110 (12): 1099–1108.
  10. Benedictis FM, Bush A. (2017). Infantile wheeze: rethinking dogma. *102 (4): 371–375.*
  11. Beule A. (2015). Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702060>.
  12. Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT. (2015). Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastrooesophageal reflux — related asthma. *J. Intern. Med.* 259: 323–331.
  13. Casselbrant ML, Mandel EM, Doyle WJ. (2016). Information on co-morbidities collected by history is useful for assigning Otitis Media risk to children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 85: 136–140.
  14. Cheng CM, Hsieh CC, Lin CS et al. (2010). Macrophage activation by gastric fluid suggests MMP involvement in aspiration — induced lung disease. *Immunobiology.* 215: 173–181.
  15. Fan WC, Ou SM, Feng JY et al. (2016). Increased risk of pulmonary tuberculosis in patients with gastroesophageal reflux disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 20 (2): 265–270.
  16. Friesen CA, Rosen JM, Schurman JV. (2016). Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol.* 16 (1): 75.
  17. Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O et al. (2016). Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children. *Pediatr Pulmonol.* 51 (3): 286–294.
  18. Hoshino M, Omura N, Yano F et al. (2017). Comparison of the multichannel intraluminal impedance pH and conventional pH for measuring esophageal acid exposure: a propensity score-matched analysis. *Surg. Endosc.* 31 (12): 5241–5244.
  19. Houghton LA., Smith JA. (2017). Gastro-oesophageal reflux events: just another trigger in chronic cough? *Gut.* 66 (12): 2047–2048.
  20. Hunt EB, Ward C, Power S et al. (2017). The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 151 (6): 1272–1278.
  21. Jang AS, Yeum CH, Son MH. (2013). Epidemiologic evidence of a relationship between airway hyperresponsiveness and exposure to polluted air. *Allergy.* 58 (7): 585–588.
  22. Jang AS. (2012). Severe airway hyperresponsiveness in school-aged boys with a high body mass index. *Korean J. Intern. Med.* 21 (1): 10–14.
  23. Kang SY, Kim GW, Song WJ et al. (2016). Chronic cough: a literature review on common comorbidity. *Asia Pac Allergy.* 6 (4): 198–206.
  24. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I et al. (2011). Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish physiological society.* 58 (3): 381–405.
  25. Koufman JA. (2012). The otolaryngologic manifestation of reflux disease. A clinical investigation of 225 patients hour pH monitoring and an experimental investigation pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 101 (53): 1–78.
  26. Kurukulaarachy RJ, Matthews SH. (2012). Arshad Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 97 (1): 84–91.
  27. Lai YG, Wang ZG, Ji F et al. (2012). Animal study for airway inflammation triggered by gastro-oesophageal reflux. *Chin. Med. J.* 122: 2775–22778.
  28. Mandal A, Sahi PK. (2017). Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough: Correspondence. *Indian J. Pediatr.* 84 (2): 172–173.
  29. Pellegrino R. (2011). Airway hyperresponsiveness with chest strapping: A matter of heterogeneity or reduced lung volume? *Respir. Physiol. Neurobiol.* 166 (1): 47–53.
  30. Porsbjerg C. (2015). Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness to histamine and exercise — induced bronchospasm in childhood. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 95 (2): 137–142.
  31. Rao CV. (2013). Vijayakumar M. Effect of quercetin, flavonoids and alpha — tocopherol, an antioxidant vitamin, on experimental reflux oesophagitis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 589 (1–3): 233–238.
  32. Ruigomez A, Johansson S, Nagy P. (2017). Utilization and safety of proton-pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in children and adolescents: an observational cohort study. *Curr. Med. Res. Opin.* 33 (12): 2201–2209.
  33. Schioler L, Ruth M, Jogi R et al. (2015). Nocturnal GERD — a risk factor for rhinitis/rhinosinusitis: the RHINE study. *Allergy.* 70 (6): 697–702.
  34. Solidoro P, Patrucco F, Fagoonee S et al. (2017). Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view. *108 (4): 350–356.*
  35. Suzuki A, Kondoh Y. (2017). The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* 55 (2): 94–103.
  36. Thomas AD. (2012, May). Gastroesophageal reflux-associated aspiration alters the immune response in asthma. *Surgical Endoscopy.* 24 (5): 1066–1074.
  37. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI et al. (2011). Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology.* 87 (4): 872–881.
  38. Yildiz F, Mungan D, Gemicioğlu B et al. (2017). Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. *Clin. Respir. J.* 11 (2): 210–223.
  39. Zhang X, Ding F, Li H et al. (2016). Low Serum Levels of Vitamins A, D, and E are Associated with Recurrent Respiratory Tract Infections in Children Living in Northern China: A Case Control Study. *PLoS One.* 11 (12): e0167689. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5147939>.

### Сведения об авторах:

**Починок Татьяна Викторовна** — д. мед. н., проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

**Журавель Елена Валентиновна** — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

**Воронина Светлана Степановна** — к. мед. н., зав. гастроэнтерологического отделения №4 Киевской детской клинической больницы №9. Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

**Гурьева Оксана Васильевна** — врач гастроэнтерологического отделения №4 Киевской детской клинической больницы №9. Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Статья поступила в редакцию 15.09.2017 г.

УДК 616.34-008.314.4-036.12-053.36.

**О.Г. Шадрин, Т.Д. Задорожна, В.С. Березенко, Н.М. Басараба,  
Т.Ю. Радушинська, Г.А. Гайдучик, Т.М. Арчакова, В.П. Місник**

## Особенности течения и дифференциальной диагностики хронической диареи у детей раннего возраста

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):105-110; doi 10.15574/PP.2018.73.105

Вивчалися клінічні прояви та морфологічні особливості уражень шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку при хронічній діарей. Виявлено, що причинами хронічної діареї у дітей раннього віку є перенесений гастроентерит, лактазна недостатність, запальні захворювання кишечника, целиакія, муковісцидоз, алергічна ентеропатія. Запальний процес характеризується виразною інфільтрацією еозинофілами та активацією місцевого гуморального (підвищена експресія IgA та IgE) та клітинного (експресія CD68) імунітету, які свідчать про реакцію гіперчутливості уповільненого типу.

**Ключові слова:** діти раннього віку, хронічна діарея, етіологія, морфологія.

### Features of the course and differential diagnosis in infants with chronic diarrhea

*O.G. Shadrin, T.D. Zadorozhnaya, V.S. Berezenko, N.M. Basaraba, T.Yu. Radushinskaya, G.A. Gaiduchik, T.M. Archakova, V.P. Misnik*

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of NAMS of Ukraine», Kiev

In the article, there have been studied clinical manifestations and morphological features of gastrointestinal lesion in children of early age with chronic diarrhea. It is revealed that the cause of chronic diarrhea is the onset of acute gastroenteritis in the past, lactase deficiency, inflammatory bowel diseases, celiac disease, cystic fibrosis, allergic enteropathy.

In patients with chronic diarrhea, the inflammatory process with infiltration of eosinophils, activation of local humoral (increased expression of IgA and IgE), and cellular (expression of D68) immunity was revealed, that testify the delayed hypersensitivity reaction.

**Key words:** infants, chronic diarrhea

### Особенности течения и дифференциальная диагностика хронической диареи у детей раннего возраста

*О.Г. Шадрин, Т.Д. Задорожная, В.С. Березенко, Н.М. Басараба, Т.Ю. Радушинская, Г.А. Гайдучик, Т.М. Арчакова, В.П. Мисник*

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

Изучались клинические проявления и морфологические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста при хронической диарее. Установлено, что причинами хронической диареи являются перенесенный гастроэнтерит, лактазная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, целиакция, муковисцидоз, аллергическая энтеропатия. У больных с хронической диареей выявлен воспалительный процесс с инфильтрацией эозинофилами и активацией местного гуморального (повышена экспрессия IgA и IgE) и клеточного (экспрессия CD68) иммунитета, что свидетельствует о реакции гиперчувствительности замедленного типа.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, хроническая диарея, этиология, морфология.

### Вступ

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хронічною називається діарея, яка триває 14 і більше днів та може призводити до втрати ваги і серйозних порушень харчування. Діарея є другою провідною причиною смерті дітей віком до п'яти років у світі [5,6,11]. Своєчасний і точний діагноз захворювання є вкрай важливим, тому що хронічна діарея (ХД) впливає на фізичний і психічний розвиток дітей.

За даними ВООЗ, поширеність ХД у всьому світі становить від 3 до 20% [12]. Незважаючи на те, що частота захворюваності на ХД не знижується, смертність від діареї зменшується. Ці зміни перш за все обумовлені впровадженням вакцинації.

Фактори ризику розвитку ХД [1,2,7–10]:

- ранній дитячий вік (найбільш вразливі діти до 12 місяців; після 2 років ризик виникнення хронічної діареї зменшується);
- низька вага при народженні;

— стан дефіциту нутрієнтів, особливо дефіцит цинку та вітаміну А;

— діарейний епізод з гемоколітом, викликаним ентеропатогенною або агрегатною *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* та ротавірусом, особливо у дітей віком до трьох місяців;

— надмірне споживання рідини, особливо газованих напоїв та фруктових соків;

— штучне вигодовування;

— невибіркове використання оральних регідратаційних розчинів з високим вмістом цукру;

— непереносимість лактози;

— системні інфекції, такі як септицемія;

— алергія на білок коров'ячого молока;

— аутоімунна ентеропатія;

— хлоридорея;

— ентеропатичний акродерматит.

Найбільш розповсюджені причини ХД різняться залежно від віку. Так, для дітей раннього віку характерне виникнення ХД у результаті [3,4]:

- синдрому мальабсорбції внаслідок перенесеного гастроентериту;
- непереносимості білків коров'ячого молока/сої;
- первинної та вторинної недостатності дисахаридаз;
- муковісцидозу;
- целиакії.

За рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів, Європейського товариства дитячих інфекціоністів (2014 р.), першим етапом обстеження хворого з ХД є збір анамнезу, проведення фізикального обстеження та визначення харчового статусу. Обов'язковим є уточнення кількості та типу рідини, яку вживає дитина протягом дня. У дитини з нормальними антропометричними показниками при вживанні солодких газованих напоїв чи соків понад 150 мл/кг/добу слід запідозрити хронічну неспецифічну діарею. У випадку вживання пацієнтом великої кількості речовин, що не всмоктуються (наприклад, сорбітол), перед початком комплексного обстеження необхідно призначити діету. Аналіз калу є інтегральним етапом обстеження хворого з ХД. Лабораторну діагностику починають з мікробіологічних досліджень калу на бактерії та паразити. Аналіз на токсини *Clostridium difficile* рекомендовано проводити при зв'язку діареї із частим застосуванням антибактеріальних засобів системної дії, зокрема цефалоспоринів, фторхінолонів. Макроскопія калу дозволяє визначити наявність крові та слизу, мікроскопія — лейкоцити, що свідчить про запалення в товстому кишечнику. Зниження рН калу нижче 5 або присутність речовин з помірними відновними властивостями вказує на порушення всмоктування вуглеводів. Рекомендують визначення рівня фекальної еластази з метою оцінки екзокринної функції підшлункової залози, порушення якої асоціюється з розвитком ХД. Наявність дефіциту заліза є чутливим індикатором ентеропатії, особливо целиакії. Також багатьма дослідниками наголошується на необхідності визначення наявності тромбоцитозу, що свідчить про запалення; оцінку характеристики еритроцитів, що може вказувати на дефіцит вітаміну В12 або фолієвої кислоти при недостатньому харчуванні; оцінку ШОЕ та С-реактивного білка як неспецифічних маркерів запалення; визначення імуноглобуліну класу А до тканинної трансглутамінази (TTG IgA) як чутливого та специфічного для целиакії; визначення рівня альбуміну за підозри на низьке споживання білка; визначення рівня

жиророзчинних вітамінів Е, К, А, 25(ОН) вітамін Д, якщо підозрюється мальабсорбція жиру.

Більшості хворим на ХД рекомендовано проведення ендоскопічного дослідження тонкого та товстого кишечника, особливо за наявності виразного болю у животі, зниження маси тіла, проявів гемоколіту. Рутинна біопсія, навіть за відсутності видимих ендоскопічних змін, має важливе значення у всіх дітей, що проходять ендоскопію.

За відсутності чіткого діагнозу у хворих з ХД проводять дослідження гормонів, нейрогормонів і нейротрансмітерів (вазоактивного інтерстиціального пептиду, гастрину, секретину, 5-гідроксиіндолоцтової кислоти).

Проблема ХД особливо актуальна для дітей раннього віку через вірогідність швидкого настання небажаних наслідків для здоров'я та життя дитини. Водночас у літературі відсутній чіткий алгоритм для диференційної діагностики ХД, тому вкрай важливою є розробка діагностичних кроків для своєчасного розуміння причини ХД.

**Мета** роботи — вивчити клінічні прояви та морфологічні особливості уражень шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку при ХД.

### Матеріал і методи дослідження

За етіологічною структурою ХД у дітей раннього віку, які перебували на лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні для дітей молодшого віку ДУ «ІПАГ НАМН України» в 2012–2017 роках, поділяються на ХД, що викликана синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту (42,2%), ХД, обумовлену лактазною недостатністю (ЛН) (28,7%), на гастроінтестинальну харчову алергію (16,2%), целиакію (5,7%), виразковий коліт (2,6%), хворобу Крона (0,6%).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність синдрому мальабсорбції, у т.ч. пов'язаного із харчовою гіперчутливістю; домішки крові та слизу у випорожненнях; atopічний дерматит із гастроінтестинальними порушеннями. Критерії виключення пацієнта з дослідження: харчова алергія, запальні захворювання кишечника, метаболічні захворювання.

Оцінювали характер вигодовування, фізичний та соматичний статус (маса тіла, зріст, сон, апетит), стан шкіри та слизових, кісткової системи, внутрішніх органів, біохімічних показників, характеру та частоти випорожнень, дані копрологічних досліджень та аналізу сечі.

Брали до уваги сімейний та індивідуальний анамнез дитини з урахуванням важкості перебігу основного захворювання, перинатального анамнезу, стану здоров'я батьків, наявність реакцій на харчові продукти.

Для вирішення поставлених завдань у дослідженні використано:

- визначення концентрації загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових алергенів;
- визначення концентрації еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА);
- визначення рівня анти-ТТГ-, анти-ДГП- та анти-ЕМА-антитіл;
- проведення потової проби, еластази калу;
- генетичне дослідження генотипу за алелем 13910;
- дихальний водневий тест з навантаженням лактулозою;
- гістологічні методи дослідження: забарвлення гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізеном; гістохімічний метод – PAS-реакція (реакція Шифф-йодна кислота); імуногістохімічні дослідження проводились на серійних парафінових зрізах відповідно до стандартних протоколів із застосуванням моноклональних антитіл CD 68 (Macrophage Marker) Ab-3 (Clone KP1), антитіл IgA (Heavy Chain), Ab-2, IgE (epsilon-Heavy Chain) Ab-1, Keratin 20Ab-1 та системи візуалізації Ultra Vision Quanto Detectson System HRP DAB (USA).

Проводились бактеріологічні дослідження випорожнень за методами та вимогами наказу МОЗ України №4 від 01.05.1996 р. За показаннями проводили інструментальні дослідження: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, фіброгастродуоденоскопія та/або колоноскопія з біопсією ділянок слизової оболонки кишечника.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Дані клінічних та лабораторних досліджень оброблено методами математичної статистики, що прийнята в біології та медицині. Достовірність відмінностей порівнюваних показників визначалася за допомогою критерію Стьюдента (t).

### Результати дослідження та їх обговорення

Основними причинами ХД у дітей раннього віку є синдром мальабсорбції після перенесеного

гастроентериту (або постінфекційний ентероколіт) та ЛН (70,9%). На відміну від запальних захворювань кишечника (целиакії, муковісцидозу, алергічної ентеропатії), які мають чіткі діагностичні критерії, ХД у педіатричній літературі приділяється значно менше уваги, незважаючи на поширеність цих станів. Відсутні стандарти їх діагностики (у т.ч. диференціальної) та лікування, не визначені перебіг і наслідки.

За результатами клініко-лабораторного обстеження та дихального водневого тесту діти з ХД були розподілені на три групи.

До першої групи увійшли 40 дітей з ХД, викликаною ЛН, серед яких було 57,5% хлопчиків (n=23) і 42,5% дівчаток (n=17). Середній вік дітей становив 9 (4–12,5) місяців.

Другу групу склали 45 дітей з ХД, викликаною постінфекційним ентероколітом – 42,2% (n=19) хлопчиків і 57,8% (n=26) дівчаток. Середній вік дітей становив 14 (5–18) місяців.

Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей – 50% хлопчиків (n=15) та 50% дівчаток (n=15). Середній вік дітей, що входили до III групи, становив 16 (5–23) місяців.

За результатами проведеного аналізу виділено основні анамнестичні фактори ризику, які мають суттєвий зв'язок із розвитком хронічного діарейного синдрому у дітей раннього віку: реакція на молочні продукти у батьків підвищує ризик хронічного діарейного синдрому у дітей у 21 раз, патологічний перебіг вагітності – майже у 14 разів, екстрагенітальна патологія з боку органів травлення – у 8 разів.

У I групи знижену масу тіла мали 22,5% (n=9) дітей, а у II – 57,8% (n=26), а в групі контролю – лише 3,3% (n=1),  $p < 0,05$ . Це, на нашу думку, пов'язано із запальним процесом у кишечнику, що призводить до мальдигестії та мальабсорбції необхідних нутрієнтів, та токсико-ексикозом.

Зригування вірогідно частіше спостерігались у дітей I групи – 67,5% (n=27), у II – 30,0% (n=12), а в групі контролю – лише у 2 дітей, що склало 6,7% (відповідно I та II група  $p < 0,01$ ; II та III групи  $p < 0,05$ ; I та III групи  $p < 0,01$ ). Частота кишкових кольок також була вищою у групі дітей з ХД, обумовленою ЛН, та становила 82,5% (n=33), у групі дітей з ХД з постінфекційним ентероколітом – 60,0% (n=27), а в контрольній групі – у 3 (10,0%) дітей (відповідно I та II група  $p < 0,05$ ; II та III групи  $p < 0,01$ ; I та III групи  $p < 0,01$ ). Метеоризм вірогідно частіше мав місце у дітей I групи (62,5%) порівняно з II групою (25,0%) та групою контролю (6,7%), відповідно I та II група  $p < 0,01$ ,



II та III група  $p < 0,05$ ; I та III група  $p < 0,01$ . Це також обумовлено гіперчутливістю до лактози. Біль у животі вірогідно частіше спостерігався у пацієнтів I групи — 82,5% ( $n=3$ ), у 36,0% ( $n=16$ ) пацієнтів II групи та у 3,0% ( $n=1$ ) III (відповідно I та II група  $p < 0,01$ ; II та III група  $p < 0,01$ ; I та III група  $p < 0,01$ ).

Порушення апетиту та інтоксикаційний синдром частіше спостерігались у дітей II групи. Інтоксикаційний синдром було виявлено майже у всіх хворих дітей із синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту — 95,5% ( $n=43$ ) та у третини дітей з ХД, викликаною ЛН, — 35,0% ( $n=14$ ),  $p < 0,01$ .

Частота випорожнень у дітей з ЛН, що характеризувала виразність діарейного синдрому, коливалася від трьох до восьми разів на добу та залежала від віку дитини, клінічних особливостей перебігу захворювання, а також від терапії на період спостереження.

У половини дітей з ЛН (52,5%,  $n=21$ ) випорожнення були рідкими, пінистими, з великою кількістю води, мали кислий запах. У 30,0% ( $n=12$ ) дітей кал був водянистим, легко всмоктувався у підгузок. У 12,5% ( $n=5$ ) дітей із запорами кал був фрагментованим. Прожилки крові у калових масах спостерігалися у 20% дітей I групи. У дітей II групи випорожнення були нестійкими (чергування запорів з діарейним синдромом). Діарея супроводжувалась виділенням рідкого калу у 46,7% ( $n=21$ ), водянистого калу — у 18,3% ( $n=8$ ), фрагментованого — у 13,3% дітей ( $n=6$ ) та вірогідно не відрізнялась від I групи дослідження. У II групі достовірно частіше спостерігалися кашкоподібні випорожнення (тип 6) — 22% ( $n=10$ ),  $p > 0,05$ . Зміни характеру випорожнень у цих пацієнтів відбувалися залежно від гостроти процесу, етапу лікування, супутніх захворювань та стану біотопу товстого кишечника.

Видимі патологічні домішки у вигляді слизу частіше спостерігали у дітей II групи — 58,3% ( $n=26$ ), а в I групі — у 47,5% ( $n=19$ ),  $p > 0,05$ . Прожилки крові частіше реєструвались у дітей з ЛН — 20,0% ( $n=8$ ).

Аналіз результатів дослідження крові показав зміни з боку червоної крові у вигляді гіпохромної анемії у дітей II групи. При аналізі даних копрологічного дослідження у дітей I та II групи виявили значні зміни показників: зміни рН калу в бік кислого у 100% ( $n=40$ ) дітей I групи та кислого (40%,  $n=24$ ) чи лужного (43,4%,  $n=26$ ) у дітей II групи ( $p < 0,05$ ). Неперетравлені рештки білкової, вуглеводної частини хумусу та жирів достовірно частіше

реєструвались у дітей з ХД після перенесеного ентероколіту порівняно з контрольною групою та у дітей з ЛН ( $p < 0,05$ ). Слиз достовірно частіше виявлявся при копрологічному дослідженні у дітей I та II груп порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Лейкоцити та еритроцити, як маркери запального процесу у кишечнику, вірогідно частіше реєструвались у дітей з ХД після перенесеного ентероколіту ( $p < 0,05$ ).

У дітей з ХД обох груп частота виявлення представників нормальної мікробіоти (*Bacter. bifidum*, *Lactobacillus sp.*, *E. coli*) була знижена порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Однак достовірно глибші зміни в кількісному та якісному складі мікробіоти товстого кишечника виявлялися у дітей II групи.

Усім дітям, що знаходились під спостереженням, проводилося УЗД гепатобілярної та панкреатодуоденальної зони, яке виявило у 80% обстежених дітей з I та II груп ознаки порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та метеоризму (затримка їжі в шлунку через три і більше годин після годування, спазм або недостатність сфінктерів, дуоденогастральний та/або гастроєзофагеальний рефлюкс, здуття і підвищена пневматизація кишечника тощо). У 40,0% ( $n=52$ ) дітей діагностовано функціональні порушення білярної системи (збільшення розмірів печінки та/або жовчного міхура, підвищення ехогенності та неоднорідності структури паренхіми печінки, щільності стінок внутрішньопечінкових жовчних протоків).

Аналіз супутніх захворювань у дітей II групи виявив гіпотрофію — 57,7% ( $n=26$ ), анемію 1–2 ступеня — 62,2% ( $n=28$ ) пацієнтів ( $p < 0,05$ ). У дітей I групи анемія легкого ступеня зареєстрована лише у 7,5% ( $n=3$ ). Порушення кальційфосфорного обміну у вигляді клінічних проявів рахіту було виявлено у 60,0% ( $n=27$ ) дітей II групи та у 47,5% ( $n=19$ ) дітей I групи.

При проведенні дихального водневого тесту у дітей з ХД (I та II групи дослідження) виявлено різне підвищення вмісту  $H_2$  після навантаження лактозою. У 34 дітей I групи відмічалось підвищення концентрації водню у видихуваному повітрі (КВВП) понад 20 ppm на 70–90 хвилині, що свідчить про мальабсорбцію лактози, та у 6 дітей даної групи було зареєстровано підйом кривої КВВП у межах 10–19 ppm на 30–60 хвилині з наступним підвищенням понад 20 ppm після 60 хвилини, який спостерігався у двох послідовних зборах видихуваного повітря, що є свідченням поєднання ЛН та лактозозалежного надмірного

бактеріального росту (ЛНБР). З метою виключення впливу генетичних факторів усі діти, відібрані в цю групу, мали встановлений поліморфізм С/С-13910 гена лактази, що характерно для вродженої ЛН.

При проведенні дихального водневого тесту у дітей II групи тип кривої КВВП мав інший характер. У 24 пацієнтів реєструвався підйом кривої КВВП в межах 10–19 ppm на 30–60 хвилині з наступним зниженням до рівня 5 ppm, що свідчить про ЛНБР у тонкому кишечнику без ознак мальабсорбції лактози. У 5 дітей II групи рівень КВВП не перевищував 5 ppm протягом всього часу проведення дихального водневого тесту. 16 пацієнтів мали двугорбий тип кривої КВВП – підвищення в межах 10–19 ppm на 30–60 хвилині та вище 20 ppm після 60–90 хвилині – свідчення поєднання ЛН та ЛНБР у тонкому кишечнику. З метою оцінки поліморфізму гена лактази 45 дітям II групи було проведено визначення поліморфізму алелі 13910 LCT-гена лактази. У 27 (60%) обстежених був встановлений С/Т-13910 поліморфізм LCT-гена, який, за даними літератури, відповідає за поступове згасання активності лактази по мірі дорослішання (А. Marton, 2012). Генотип Т/Т, що відповідає за лактазну персистенцію з віком, зустрічався у 5 (11,1%) дітей, С/С-поліморфізм гена лактази – у 13 (28,9%) дітей II групи.

Отже, проведення дихального водневого тесту з навантаженням лактозою у дітей раннього віку з ХД має високу інформативність і може використовуватись для скринінгових діагностичних досліджень.

Аналіз концентрації еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) свідчить про значне його підвищення у дітей з ХД, обумовленою ЛН.

Наявність рецидивного блювання, відмова від їжі, затримка фізичного розвитку та симптоми гемоколіту обумовлюють необхідність проведення диференціальної діагностики ХД із запальними захворюваннями кишечника, целиакією, імунодефіцитними станами та іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Ендоскопічне дослідження з наступним морфологічним вивченням біоптатів дозволило ідентифікувати, окрім хвороби Крона, виразкового коліту, целиакії, алергічного ентероколіту, у 6 хворих постінфекційний ентероколіт та у 8-ми дітей – ХД, обумовлену ЛН.

У дітей з ХД, обумовленою ЛН, за результатами морфологічного аналізу біоптатів слизової оболонки (СО) дванадцятипалої кишки

(ДПК) виявлено виразний хронічний запальний процес без ерозивних змін з вогнищевою атрофією СО. У власній пластинці СО відзначалася виразна запальна клітинна інфільтрація, 10,6% якої складали еозинофіли. У поверхневому епітелії та епітелії залоз виявлялася інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація, яка достовірно частіше спостерігалася у даних пацієнтів ( $p < 0,05$ ) порівняно з II групою. Нами також була виявлена наявність лимфангіектазій у СО ДПК майже у половини дітей з ХД, обумовленою ЛН.

У дітей з ХД, обумовленою постінфекційним ентероколітом, морфологічний аналіз біоптатів СО ДПК показав наявність виразного хронічного запального процесу з ерозивними змінами. Вогнищева атрофія СО зустрічалася вірогідно частіше у дітей даної групи ( $p < 0,05$ ) порівняно з I групою. Кількість еозинофілів у запальному інфільтраті власної пластинки СО становила 4,6%. Поверхневий епітелій та епітелій залоз був інфільтрований лімфоцитами у 50% пацієнтів. Лимфангіектазій у СО ДПК не виявлено.

Для оцінки активації клітинної ланки імунітету проведено визначення експресії CD68 макрофагів, яка в I групі становила  $11,2 \pm 0,4\%$ , а в II групі було вірогідно більшою –  $18,8 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вищий рівень запального процесу у дітей даної групи. Імуногістохімічне дослідження експресії IgA та IgE у СО ДПК показало, що кількість клітин, які продукують IgA, у дітей з ХД, обумовленою ЛН (I група), була вірогідно більшою порівняно з дітьми з ХД, обумовленою постінфекційним ентероколітом (IIа група), –  $30,4 \pm 1,3\%$  і  $14,6 \pm 0,8\%$  відповідно,  $p < 0,05$ . Кількість клітин, що продукують IgE, у I групі становила  $15,2 \pm 0,8\%$ , тоді як у II групі спостерігали лише поодинокі позитивно забарвлені клітини, що вказувало на відсутність алергічного компонента запалення.

Отримані дані вказують на наявність запального процесу в СО ДПК з виразною інфільтрацією еозинофілами та активації місцевого гуморального (підвищена експресія IgA та IgE) та клітинного (експресія CD68) імунітету. Це підтверджує, що ЛН індукує виникнення та посилення клітинно-опосередкованих запальних процесів та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що підтримують хронічне запалення.

За етіологічною структурою госпітальної статистики ХД у дітей раннього віку, які перебували на лікуванні в ДУ «ІПАГ НАМН Укра-

їни», поділяються на ХД, що викликана синдромом мальабсорбції після перенесеного гастроентериту (42,2%), ХД, обумовлену ЛН (28,7%), гастроінтестинальну харчову алергію (16,2%), целиакию (5,7%), виразковий коліт (2,6%), хворобу Крона (0,6%).

### Висновки

Основними причинами ХД у дітей раннього віку є синдром мальабсорбції після перенесеного гастроентериту (або постінфекційний ентероколіт) та лактазна недостатність (70,9%). На відміну від запальних захворювань кишечника (целиакії, муковісцидозу, алергічної ентеропатії), які мають чіткі діагностичні критерії, цим захворюванням, незважаючи на поширеність, у педіатричній літературі приділяється значно менше уваги. На сьогодні відсутні стандарти їх діагностики (у т.ч. диференціальної) та лікування, не визначені особливості перебігу та наслідки.

Лактазна недостатність займає значне місце у структурі захворюваності дітей раннього віку та діагностується майже у кожній четвертій дитини з ХД. Сьогодні майже немає простих, надійних та безпечних методів діагностики ЛН у дітей

раннього віку, що суттєво впливає на застосування засобів її корекції. Встановлено, що ризик виникнення ХД, обумовленої ЛН, у дітей раннього віку вірогідно підвищують такі пренатальні чинники, як патологічний перебіг вагітності та пологів, гастроентерологічні захворювання матері та реакція на молочні продукти у одного або обох батьків. У переважній більшості дітей з ХД, обумовленою ЛН, у клінічній картині переважають кишкові коліки (82,5%) та симптом зригування (67,5%). За результатами дихального водневого тесту лактозозалежний надмірний бактеріальний ріст виявлено у 39,2% дітей з мальабсорбцією лактози. Слизова оболонка кишечника у хворих з ХД, обумовленою ЛН, характеризується наявністю запального процесу з виразною інфільтрацією еозинофілами та активацією місцевого гуморального (підвищена експресія IgA та IgE) та клітинного (експресія CD68) імунітету, які свідчать на користь виникнення та посилення клітинно-опосередкованих запальних процесів та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що підтримують хронічне запалення.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

1. Діагностика харчової алергії у дітей і підлітків. — Рекомендації Нісе (лютий 2011). (2011). Дитячий лікар. 2 (9): 77.
2. Корниенко ЕА, Митрофанова НИ, Ларченкова ЛВ. (2006). Лактазна недостатність у дітей раннього віку. Вопросы современной педиатрии. 5, 4: 38—41.
3. Охотнікова ОМ, Черниш ЮР. (2016). Фактори ризику розвитку і патогенез гістроінтерстиціальної харчової алергії у дітей. Здоровье ребенка. 8 (76): 87—93.
4. Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Ратушинська ТЮ. (2016). Недостатність травлення та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю. Здоровье ребенка. 1 (69): 42—49.
5. Guarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani R. (2012). Chronic diarrhoea in children. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 26: 649—661.
6. Lo Vecchio A, Arigliani M, Russo M et al. (2011). Stepwise diagnostic approach to chronic diarrhea compared with the algorithm proposed in the new Nelson Textbook of Pediatrics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 52: 95.
7. Lo Vecchio A, Zacur G. (2012). Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol. 28: 1—9.
8. Miele E, Giannetti E, Martinelli M et al. (2010). Impact of the Rome II paediatric criteria on the appropriateness of the upper and lower gastrointestinal endoscopy in children. Aliment Pharmacol Ther. 32: 582—590.
9. Muraro A et al. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy, 69 (5): 590—601.
10. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A et al. (2012). Congenital diarrheal disorders: an updated diagnostic approach. Int J Mol Sci. 13: 4168—4185.
11. Turner D, Levine A, Escher J et al. (2012). Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 55: 340—361.
12. Zella GC, Israel EJ. (2012). Chronic diarrhea in children. J Gastroenterol Nutr. 33: 207—216.

### Сведения об авторах:

**Шадрин Олег Геннадиевич** — д. мед. н., проф., руководитель отделения проблем питания и соматических болезней детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Задорожна Татьяна Даниловна** — чл.-корр. НАМН Украины, проф., зав. лабораторией патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Березенко Валентина Сергеевна** — д. мед. н., руководитель Центра гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Басараба Н.М.** — к. мед. н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических болезней детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Радущинская Т.Ю.** — заочный аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Гайдучик Галина Андреевна** — к. мед. н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических болезней детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Арчакова Т.М.** — к. мед. н., ст. н. с. лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Мисник Валентина Петровна** — к. мед. н., вед. н. с. отделения проблем питания и соматических болезней детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Мисник Валентина Петровна** — к. мед. н., вед. н. с. отделения проблем питания и соматических болезней детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 15.09.2017 г.

УДК 616.72-002.77-053.2:612.015.6

**О.А. Бельська, Л.І. Омельченко, О.М. Муквіч,  
І.В. Дудка, Т.А. Людвік, Н.М. Вдовіна**

## **Особенности трофологического статуса при ювенильном ревматоидном артрите в зависимости от обеспеченности организма витамином D**

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):111-117; doi 10.15574/PP.2018.73.111

**Мета** — оцінити трофологічний статус у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, з урахуванням забезпеченості організму вітаміном D, активності та тривалості захворювання.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 27 дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, віком від 2 до 17 років (основна група) і 20 здорових дітей (контрольна група). Для оцінки трофологічного статусу розраховано індекс маси тіла та коефіцієнт трофологічного статусу. Концентрацію лептину плазми крові визначено шляхом твердофазного радіоімуннологічного аналізу, Бельгійськими наборами на Гамма-лічильнику STRATEC. Рівень 25(OH)D виміряно з використанням імуноферментного набору для кількісного визначення 25-гідроксिवітаміну D та інших гідроксильованих метаболітів у сироватці або плазмі виробництва Immunodiagnostic Systems Ltd (IDS Ltd) (Велика Британія).

**Результати.** Порушення трофологічного статусу різного ступеня, зниження концентрації вітаміну D відмічено майже у всіх хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Виявлено досить високу пряму корелятивну залежність важкості трофологічної недостатності від ступеня активності ювенільного ревматоїдного артриту, низького рівня лептину та сироваткового рівня вітаміну D ( $r=0,60$ ).

Діти, які тривалий час хворіють на ювенільний ревматоїдний артрит (понад 2 роки), мали менше виражену трофологічну недостатність, на відміну від дітей, які захворіли нещодавно, але більш глибокий дефіцит вітаміну D.

**Висновки.** Дітям з ювенільним ревматоїдним артритом показано монітування рівнів 25(OH)D і лептину в сироватці крові для оцінки нутритивних розладів та подальшої їх корекції.

**Ключові слова:** ювенільний ревматоїдний артрит, трофологічний статус, лептин, вітамін D.

### **Nutritional status features in juvenile rheumatoid arthritis related to vitamin D status**

*E.A. Belskaya, L.I. Omelchenko, E.N. Mukvich, I.V. Dudka, T.A. Ludvik, N.M. Vdovina*

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

**Objective.** To evaluate the nutritional status (NS) in children with juvenile rheumatoid arthritis, taking into account vitamin D status, activity and duration of the disease.

**Material and methods.** Twenty-seven children with juvenile rheumatoid arthritis aged from 2 to 17 years and 20 healthy children of the control group were examined. Body mass index and the nutritional status ratio were calculated for the NS evaluation. The concentration of plasma leptin was determined by solid-phase radioimmuno assay, using Belgian sets on the gamma counter STRATES. The 25(OH)D level was detected using an immunoassay kit for measuring 25-hydroxyvitamin D and other hydroxylated metabolites in serum or plasma manufactured by Immunodiagnostic Systems Ltd (IDS Ltd) (UK).

**Results.** The nutritional status violation of different degree and the decreased vitamin D concentration were observed practically in all patients with juvenile rheumatoid arthritis. A sufficiently high direct correlation between the severity of malnutrition and the degree of activity of juvenile rheumatoid arthritis, low leptin and of vitamin D serum levels were found ( $r=0.60$ ).

Children who suffered for a long time from juvenile rheumatoid arthritis (more than two years) had a less pronounced malnutrition compared to the newly diagnosed children, but more pronounced vitamin D deficiency.

**Conclusions.** Monitoring of 25(OH)D and leptin serum levels is indicated for evaluation of malnutrition and its further correction in children with juvenile rheumatoid arthritis.

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, nutritional status, leptin, vitamin D.

### **Особенности трофологического статуса при ювенильном ревматоидном артрите в зависимости от обеспеченности организма витамином D**

*Е.А. Бельская, Л.И. Омельченко, Е.Н. Муквич, И.В. Дудка, Т.А. Людвик, Н.М. Вдовина*

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

**Цель** — оценить трофологический статус у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, с учетом обеспеченности организма витамином D, активности и длительности заболевания.

**Пациенты и методы.** Обследованы 27 детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, в возрасте от 2 до 17 лет (основная группа) и 20 здоровых детей (контрольная группа). Для оценки трофологического статуса рассчитан индекс массы тела и коэффициент трофологического статуса. Концентрация лептина плазмы крови определена путем твердофазного радиоиммунологического анализа, Бельгийскими наборами на Гамма-счетчике STRATEC. Уровень 25(OH)D определен с использованием иммуноферментного набора для количественного определения 25-гидроксिवитамина D и других гидроксилированных метаболитов в сыворотке или плазме производства Immunodiagnostic Systems Ltd (IDS Ltd) (Великобритания).

**Результаты.** Нарушение трофологического статуса разной степени, снижение концентрации витамина D отмечено практически у всех больных ювенильным ревматоидным артритом. Выявлена достаточно высокая прямая коррелятивная зависимость тяжести трофологической недостаточности от степени активности ювенильного ревматоидного артрита, низкого уровня лептина и сывороточного уровня витамина D ( $r=0,60$ ).

Дети, которые длительное время болеют ювенильным ревматоидным артритом (более 2 лет), имели менее выраженную трофологическую недостаточность, в отличие от детей, заболевших недавно, но более глубокий дефицит витамина D.

**Выводы.** Детям с ювенильным ревматоидным артритом показано мониторингирование уровней 25 (OH) D и лептина в сыворотке крови для оценки нутритивных расстройств и дальнейшей их коррекции.

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, трофологический статус, лептин, витамин D.



**Вступ**

**Ю**венільний ревматоїдний артрит (ЮРА) — хронічне прогресуюче аутоімунне захворювання зі складним патогенезом та метаболічними порушеннями, вираженість яких залежить від активності та тривалості основного процесу. За останні роки науковці досягнули значних успіхів у вивченні особливостей імунопатогенезу ЮРА, розширилися діагностичні та лікувальні можливості, що дало змогу значно знизити інвалідизацію в цієї категорії дітей. Незважаючи на це, ефективність лікування не завжди відповідає бажаному результату [14]. Патологічні процеси, лікувальні засоби, які використовуються в цієї категорії дітей, часто призводять до серйозних метаболічних порушень в організмі хворої дитини, затримки росту, статевого розвитку, а нерідко до тяжких незворотних нутритивних розладів, які впливають на якість життя і прогноз захворювання. Аналіз результатів сучасних медичних досліджень свідчить про недостатню увагу до цієї проблеми [9, 15]. Встановлено, що діти з соматичною патологією, легким і помірним ступенем недостатності харчування мають у 2 рази вищий ризик померти, а при тяжкому ступені цей ризик зростає в 7 разів, порівняно з більш вгодованими дітьми [1, 2].

У 1992 р. В.М. Луфт запропонував ввести в медичну практику термін «трофологічний статус», який дав змогу комплексно та всебічно охарактеризувати стан харчування людини, як показник його здоров'я і фізичного розвитку [3]. Раніше в педіатрії при оцінці загального стану дитини переважно застосовували термін «фізичний розвиток», який давав змогу оцінити масо-ростові антропометричні показники. Трофологічний статус (ТС) — більш широке поняття, яке включає не тільки антропометричні параметри дитини, але й ряд клінічних, лабораторних та інструментальних критеріїв, які об'єктивно характеризують нутритивний стан дитячого організму. Для оцінки ТС використовують соматометричні, клінічні, лабораторні, функціональні та морфологічні методи. Однак запропоновані на сьогодні критерії оцінки ТС не можна визнати досконалими, які задовольняли б повною мірою лікарів практичної педіатрії.

Однією з важливих тканин організму з її багатогранними біологічними функціями, яка безпосередньо впливає на ТС, є жирова тканина [16, 17]. Останнім часом жировій тканині і тим процесам, які відбуваються в ній, приділя-

ють все більше уваги. Встановлено, що жирова тканина включає білий та бурий жир. Виявлена важлива роль жирової тканини як імунного і ендокринного органу, що бере участь у розвитку запального процесу. Жирова тканина виконує дві основні функції — ліпогенез і ліполіз. Обмінні процеси, що відбуваються в білій жировій тканині, регулюються за допомогою безлічі нервових імпульсів і гуморальних реакцій, а також біологічними речовинами — адипокінами, які включають у себе адипонектин (ADIPOQ), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), резистин, васпін, вісфатін і багато інших активних речовин, які забезпечують функції жирової тканини як ендокринного органу [4, 11].

Адипокіни є регуляторними гормонами пептидної природи, серед них особливу увагу приділяють лептину.

Лептин — це пептидний гормон, що складається зі 167 залишків амінокислот із молекулярною масою 16 кДа, здатний регулювати кількість і обсяг жиру в депо жирової тканини. Лептин належить до першого класу цитокінів (сигнальних білків), утворених жировою тканиною [13, 17], що циркулює в крові у вільній і зв'язаній формах. Вміст лептину в загальній циркуляції крові підпорядкований добовому ритму з нічним підвищенням, а його секреція носить імпульсний характер. Синтез цього гормону контролюється об-геном, геном ожиріння [13].

Основні ефекти лептину такі: підвищення печінкового глікогенолізу і захоплення глюкози скелетними м'язами; підвищення швидкості ліполізу і зменшення вмісту тригліцеридів у білій жировій тканині; посилення термогенезу; стимуляція центральної нервової системи (ЦНС); зниження вмісту тригліцеридів у печінці, скелетних м'язах і підшлунковій залозі без підвищення неестерифікованих жирних кислот у плазмі [15].

Лептин має тісний зв'язок із ЦНС, впливаючи на енергетичні витрати і на потребу організму в харчуванні. Він впливає на гіпоталамус опосередковано через гіпоталамічні рецептори і, тим самим, регулює апетит [4]. Крім цього, діючи на симпатичну нервову систему, лептин підвищує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, втручається у процеси, пов'язані з термогенезом. Експресія ж його відбувається безпосередньо в жировій тканині, в шлунку, плаценті і, можливо, молочній залозі. Фактично лептин є частиною регуляції гомеостазу та підтримання рівноваги внутрішнього середовища. Рівень лептину прямо пропорційний

кількості жирової тканини в людини. Більшість науковців відводять лептину провідну роль у розвитку ожиріння. Однак результати досліджень, виконаних в останні роки, дозволяють припустити участь лептину в метаболічних і нейроендокринних процесах, характерних для кахексії, нервової анарексії і неспецифічних розладів апетиту [13].

У ряді досліджень доведено, що деякі прозапальні цитокіни, наприклад, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкін-1 і інтерлейкін-6 знижують рівень лептину в крові [7]. Інші дослідники вказують на те, що гіперлептинемія може призводити до більш активного вивільнення запальних цитокінів: ФНП- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , і може запускати процеси запалення. В одному з останніх досліджень відзначено, що лептин індукуює хемотаксис нейтрофілів і модулює процеси фагоцитозу [15].

Лептин викликає інтерес у науковців також у зв'язку зі значущістю при серцево-судинних захворюваннях. З огляду на його вплив на еластичність артерій зв'язок лептину та серцево-судинних захворювань існує постійно поза зв'язком з іншими факторами ризику, що призводять до розвитку даних хвороб. Підвищена ймовірність розвитку тромбозу при серцево-судинній патології може бути пов'язана із взаємодією лептину та його рецепторів на тромбоцитах, які беруть участь у згортанні крові [8].

Показана роль лептину як предиктора майбутніх серцево-судинних подій, таких як смерть від серцево-судинної патології, інфаркту міокарда, інсульту поза залежності від інших факторів ризику, у тому числі ліпідного спектра крові і рівня С-реактивного білка у пацієнтів із коронарним атеросклерозом, підтвердженим ангіографічним методом [4].

Доведено, що рівень лептину у крові може підвищуватися після інфаркту міокарда, а також виступати як прогностичний показник стану фракції викиду лівого шлуночка [15].

За сучасними даними, одним із регуляторів обміну ліпідів в організмі є вітамін D [5].

Вивчення метаболізму вітаміну D триває вже понад 100 років, з часу відкриття McCollum et al. у 1913 р. «жиророзчинного фактора росту», який вони виявили в риб'ячому жирі. Зараз спостерігається значна еволюція знань про вітамін D, уточнені метаболічні шляхи і нові рецепторно опосередковані механізми імунологічної дії (імуномодуючу, протизапальну, антиканцерогенну та ін.). Це стероїдний гормон з ендокринним, паракринним і аутокринним ефектом [10, 14].

Встановлено, що низький рівень забезпеченості вітаміном D високо асоційований з ризиком розвитку серцево-судинних, хронічних запальних, алергічних, аутоімунних, інфекційних і різних неопластичних захворювань [18]. Таким чином, визнано, що вітамін D «перетнув кордони» метаболізму кальцію та фосфатів і став фактором забезпечення найважливіших фізіологічних функцій, серед яких — підтримка ТС дитини.

Синтезований у шкірі під впливом сонячного світла вітамін D здатний зберігатися в печінці і жировій тканині, що забезпечує достатній рівень його в крові, тобто жирова тканина бере участь у становленні нутритивного статусу дитини через різні механізми, серед яких виділяються ефекти дії лептину та вітаміну D [5].

Більшість робіт, які стосуються вивчення впливу вітаміну D і лептину на ТС при соматичній патології, виконані в дорослих хворих, аналогічні дослідження при РА поодинокі і повністю відсутні в дітей, хворих на ЮРА.

**Мета** дослідження — оцінити ТС у дітей, хворих на ЮРА, з урахуванням забезпеченості організму вітаміном D, активності та тривалості захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження — 27 дітей, хворих на ЮРА віком від 2 до 17 років (основна група), з них 22 хворі на суглобову форму ЮРА, 5 — із системним варіантом ЮРА, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці у 2014–2017 рр., та 20 здорових дітей (контрольна група).

Середній вік обстежених становив  $11,15 \pm 2,37$  року. Переважали дівчатка — 16 (59,25%), а також пацієнти препубертатного і пубертатного віку — 20 (74,1%). Середня тривалість захворювання складала  $5,1 \pm 3,2$  року. Усі хворі знаходилися в активному періоді хвороби (більшість I та II ступеня активності) і одержували медикаментозну терапію, що включала базисні препарати (плаквеніл або метотрексат), нестероїдні протизапальні засоби (німесулід, вольтарен, нурофен), симптоматичні ліки, 5 дітей отримували глюкокортикоїди, з них 3 — у підтримувальних дозах. Середня тривалість застосування глюкокортикоїдів —  $1,5 \pm 0,5$  року.

Для верифікації діагнозу ЮРА використовували критерії ILAR (Міжнародна антиревматична ліга, 1997 р.).

Усім хворим проводили комплексне клінічне, лабораторне обстеження, що включало клі-

нічні аналізи крові і сечі, біохімічні та імунологічні аналізи крові, а також інструментальні — антропометричне, рентгенологічне, ультразвукове, електрокардіографічне обстеження.

Вивчення скарг, анамнезу та об'єктивне обстеження пацієнта проводили з особливою увагою до клінічних ознак недостатності харчування, до яких відносяться зміни шкіри, волосся, очей, нігтів, ротової порожнини, різні порушення психоневрологічного статусу та інші трофічні ушкодження.

Оцінку стану харчування здійснювали способом анкетування за допомогою Міні-шкали (Mini Nutrition Assessment — MNA), адаптованої для дитини та її батьків, яка оцінює ризик розвитку, наявність або відсутність очевидної гіпотрофії. Середні значення ризику гіпотрофії були від 17 до 23,5 балу, а очевидна гіпотрофія — менше 17 балів. Загальна оцінка за двома етапами анкетування максимально становила 30 балів.

Визначали індекс маси тіла (ІМТ) — індекс Кетле за формулою:

$$IMT = MT/P^2, \text{ кг/м}^2,$$

де  $MT$  — фактична маса тіла, кг,

$P$  — зріст, м.

Нормативними показниками ІМТ вважали діапазон 20–24 кг/м<sup>2</sup>, при ІМТ нижче 20 кг/м<sup>2</sup> діагностували трофологічну недостатність (ТН), більше 24 кг/м<sup>2</sup> — надлишкову масу тіла, понад 29 кг/м<sup>2</sup> — ожиріння.

Концентрацію лептину плазми крові визначали шляхом твердофазного радіоімунологічного аналізу (PIA), Бельгійськими наборами на Гамма-лічильнику STRATEC.

Визначали коефіцієнт трофологічного статусу (КТС) за формулою:

$$KTC = M/L,$$

де  $M$  — маса тіла, кг;

$L$  — концентрація лептину сироватки крові, нг/мл.

Рівень 25ОНD вимірювали з використанням імуноферментного набору для кількісного визначення 25-гідроксिवітаміну D та інших гідроксильованих метаболітів в сироватці або плазмі виробництва Immunodiagnostic Systems Ltd (IDS Ltd) (Велика Британія).

Достовірність різниць оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

Результати порівнювали з аналогічними показниками 20 дітей контрольної групи, які не мали хронічної соматичної патології та відхилень у фізичному і статевому розвитку.

Усі отримані цифрові дані опрацювали статистично за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel. Достовірність різниць оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні ознаки ТН у дітей з ЮРА опосередковано свідчили про порушення ТС, дефіцит макро- та мікронутрієнтів у 78,5% обстежених дітей (табл. 1).

Аналізи результатів анкетування дітей довели, що, за даними Міні-шкали MNA, тільки в 23,7% дітей із ЮРА стан харчування був у нормі (ризик гіпотрофії відсутній) і вони не потребували проведення другого етапу оцінки, оскільки сумарний бал у першому етапі становив понад 12 балів (максимально 14 балів). Однак 76,3% дітей з ЮРА потребували другого етапу анкетування, результати якого показали, що у 41,9% пацієнтів відмічався ризик гіпотрофії, а в 34,4% — її наявність.

Детальне клінічне обстеження хворих показало наявність у них неспецифічних розладів, характерних для нутритивної недостатності (табл. 1).

Найчастіше спостерігалися витончення, відсутність підшкірно-жирової клітковини (51,85%), койлоніхії (33,3%), карієс зубів (48,1%), ламке,

Таблиця 1  
Клінічні ознаки трофологічної недостатності в дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, абс. (%)

Клінічні ознаки ТН	Значення показника, n=27
Витончення, відсутність підшкірно-жирової клітковини	14 (51,85)
Фолікулярний гіперкератоз	10 (37,0)
Сухість із підвищеним лущенням шкіри	6 (22,2)
Екхімози та екстравазати	3 (11,1)
Ксероз кон'юнктиви	2 (7,4)
Койлоніхії	9 (33,3)
Пухкі і кровоточиві ясна	7 (25,9)
Ангулярний стоматит	5 (18,5)
Гіперемія та гіпертрофія сосочків язика	8 (29,6)
Атрофія сосочків язика	2 (7,4)
Відбитки зубів по краю язика	8 (29,6)
Відчуття печіння язика	3 (11,1)
Карієс зубів	13 (48,1)
Ломке, тускле та рідке волосся	12 (44,4)
Зниження гостроти зору в темний час	4 (14,8)
Психомоторні порушення	11 (40,7)
Поганий сон	8 (29,6)
Вторинна кардіопатія (метаболічні розлади за ЕКГ)	15 (55,6)

Таблиця 2

Показники трофологічного статусу та концентрації вітаміну D з урахуванням ступеня активності ювенільного ревматоїдного артриту ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові діти, n=10	Значення показника при різному ступені активності ЮРА, n=27	
		0–I ст., n=15	II–III ст., n=12
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22±0,76	19,4±1,7	(15,5±2,3)*
Лептин сироватки крові, нг/мл	16,01±6,64	(7,15±3,91)*	(3,7±2,3)*
КТС	4,5±0,5	6,8±2,3	(17,5±4,9)*
25(ОН)D, нмоль/л	110,25±2,18	(61,93±5,41)*	(47,45±5,84)*

Примітка: \* – різниця між групами достовірна, (p<0,05).

тускле та рідке волосся (44,4%), психомоторні порушення (40,7%), вторинна кардіопатія (метаболічні розлади за ЕКГ) (55,6%).

Зіставлення показників ІМТ в обстежених хворих зі ступенем активності захворювання показало, що діти з мінімальною активністю запального процесу мали ІМТ 19,4±1,7 кг/м<sup>2</sup>, який вірогідно не відрізнявся від показників здорових дітей – 22±0,76 кг/м<sup>2</sup>, p≤0,05, а у дітей з високою активністю ЮРА ІМТ (15,5±2,3 кг/м<sup>2</sup>) суттєво відрізнявся від показника контрольної групи, p≥0,05. У дітей з ЮРА також виявлено зниження забезпеченості організму вітаміном D (табл. 2).

Визначення концентрації лептину сироватки крові показало, що при ЮРА середні значення цього показника достовірно відрізнялися від значень здорових дітей і різнилися в групах залежно від ступеня активності запального процесу. Так, у крові дітей з 0–I ступенем активності ЮРА лептин був нижчим у 2 рази, а в дітей з II–III ступенем – у 4 рази, порівняно з показниками в контрольній групі. Така тенденція зберігалася щодо коефіцієнта КТС. Так, у дітей з I ступенем активності КТС свідчив про помірний ступінь ТН, а в дітей з II–III ступенем активності захворювання – про виражений ступінь ТН.

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТН у дітей з ЮРА має безпосередній зв'язок зі ступенем активності захворювання – чим вищий ступінь активності, тим більше виражена ТН. При аналізі концентрації вітаміну D у дітей з ЮРА констатовано, що в пацієнтів зберігається аналогічна тенденція: дефіцит вітаміну D прогресує при збільшенні активності запального процесу і має прямий кореляційний зв'язок зі ступенем ТН. Виявлено прямий корелятивну залежність зниження рівня

Таблиця 3

Показники трофологічного статусу та концентрації вітаміну D з урахуванням тривалості ювенільного ревматоїдного артриту ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові діти, n=10	Значення показника залежно від тривалості захворювання у дітей, (n=27)	
		до 2 років, n=11	понад 2 роки, n=16
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22±0,76	(14,3±2,1)*	21,7±0,4
Лептин сироватки крові, нг/мл	16,01±6,64	(3,92±0,9)*	(8,49±0,46)*
КТС	4,5±0,5	(16,5±5,81)*	(8,6±3,73)*
25(ОН)D, нмоль/л	110,25±2,18	(54,17±4,9)*	(48,27±3,33)*

Примітка: \* – різниця між групами достовірна, p<0,05.

лептину в сироватці крові від сироваткового рівня вітаміну D. Визначено кореляції між ступенем активності запального процесу, ступенем ТН і рівнем забезпеченості вітаміном D (r=0,63). Встановлено пряму залежність між концентрацією вітаміну D та рівнем лептину в сироватці крові (r=0,75). Доведено, що діти, які тривалий час хворіють на ЮРА (більше 2 років), мають менш виражену ТН, на відміну від дітей, які захворіли нещодавно, але більш глибокий дефіцит вітаміну D.

Інші дані отримано при аналізі показників КТС та концентрації вітаміну D у дітей з ЮРА залежно від тривалості захворювання. Так, у дітей з тривалістю захворювання до 2 років, ІМТ був нижчим, ніж у дітей з більш тривалим захворюванням. Аналогічна картина зберігалася стосовно концентрації лептину. У хворих на ЮРА з короткою тривалістю захворювання рівень лептину (3,92±0,9 нг/мл) був значно нижчим, ніж у дітей, які хворіють тривало (8,49±0,46 нг/мл). Слід зазначити, що в обох групах дітей цей показник, як і КТС, вірогідно відрізнявся від здорових дітей. Тобто в дітей з тривалістю хвороби до 2 років КТС свідчив про більш тяжкий ступінь ТН, ніж у дітей, які хворіють тривалий час. Це можна пов'язати з тим, що в дебюті захворювання спостерігаються більш виражений інтоксикаційний синдром, знижений апетит, менша рухова активність, психоемоційні розлади (тривожність, подавлений настрій тощо). Що стосується вітаміну D, то тут відбувається зворотна залежність. Більш виражений дефіцит констатований у дітей, які хворіють більше 2 років (48,27±3,33 нмоль/л), незважаючи на менший ступінь ТН, що свідчить про несвоєчасне призначення хворим препаратів вітаміну D, а також пов'язано з недостатнім перебуванням дітей в умовах



природної інсоляції, негативним впливом терапії глюкокортикоїдами, нестероїдними протизапальними препаратами, базисними препаратами на забезпеченість вітаміном D хворої дитини.

Порушення ТС різного ступеня, зниження концентрації вітаміну D спостерігалось практично у всіх хворих на ЮРА. Виявлено досить високу пряму корелятивну залежність важкості ТН від ступеня активності ЮРА, низького рівня лептину та сироваткового рівня вітаміну D ( $r=0,60$ ).

Діти, які тривалий час хворіють на ЮРА (більше 2 років), мали менше виражену ТН, на відміну від дітей, які захворіли нещодавно, але більш глибокий дефіцит вітаміну D.

### Висновки

Результати проведених досліджень показали, що у 78,5% хворих на ЮРА виявлена ТН різного ступеня.

Трофологічна недостатність у дітей з ЮРА клінічно проявляється зниженням маси тіла, виснаженням м'язової маси, жирової тканини, змінами шкіри та її придатків, слизових оболонок, органів зору, ротової порожнини, змінами

з боку серцево-судинної системи та інших органів і відіграє провідну роль у багатьох системних проявах, що впливає не лише на перебіг основного захворювання, але й асоціюється з ризиком розвитку його ускладнень, погіршує якість життя і прогноз.

Частота виникнення клінічно значущої ТН у дітей при ЮРА корелює зі ступенем активності запального процесу та недостатнім забезпеченням організму вітаміном D.

Оскільки частота та вираженість показників, які відображають нутритивний статус і ТН, прямо пропорційно корелюють із низьким рівнем забезпеченості вітаміном D. Відновлення нормальної концентрації цього вітаміну в організмі може стати одним зі шляхів профілактики та лікування різного ступеня ТН у дітей з ЮРА. Водночас, констатація ступеня важкості ТН у дітей з ЮРА свідчить про доцільність корекції ТС за допомогою спеціальних енергетичних сумішей для ентерального харчування, що, своєю чергою, може сприяти нормалізації обміну речовин в організмі та поліпшити якість життя і прогноз захворювання в цілому.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая диетология детского возраста. (2015). Руководство для врачей. Под ред. проф. Ладодо КС. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицинское информационное агентство: 720.
2. Костюченко ЛН. (2013). Современные тенденции нутриционной поддержки. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 1.
3. Луфт ВМ, Луфт ВВ. (2013). Трофологический статус: критерии оценки и диагностики трофической недостаточности. Руководство по клиническому питанию. Под ред. Луфта ВМ, Багненко СФ. Изд 2-е, доп. Санкт-Петербург: Арт-Экспресс: 57—84.
4. Сметнев СА, Мешков АН. (2015). Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 11 (5): 522—528.
5. Спиричев В.Б. (2011). О биологических эффектах витамина D. Педиатрия. 90; 6. 45—53.
6. Asmae Hari, Samira Rostom, Asmae Hassani, Dalal El Badri, Ilham Bouaadi, Amina Barakat, Bouchra Chkirat, Khalid Elkari, Bouchra Amine, Najia Hajjaj-Hassouni. (2015). Body composition in children with juvenile idiopathic arthritis: effect of dietary intake of macronutrient: results from a cross sectional study. The Pan African Medical Journal. 20: 244. doi:10.11604/pamj.2015.20.244.4488.
7. Gajewski M, Gajewska J, Rzodkiewicz P, Wojtecka-Lukasik E. (2016). Influence of exogenous leptin on redox homeostasis in neutrophils and lymphocytes cultured in synovial fluid isolated from patients with rheumatoid arthritis. Reumatologia. 54; 3: 103-107.
8. Gajewski M, Rzodkiewicz P, Gajewska J, Wojtecka-Lukasik E. (2015). The effect of leptin on the respiratory burst of human neutrophils cultured in synovial fluid. Reumatologia. 53: 21—25. [PMC free article] [PubMed].
9. Gajewski M, Rzodkiewicz P, Wojtecka-Lukasik E. (2015). The role of physiological elements in the future therapies of rheumatoid arthritis. II. The relevance of energy redistribution in the process of chronic inflammation. Reumatologia. 53: 1—6. [PMC free article] [PubMed].
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011). Endocrine Society: Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 96: 1911—1930.
11. Jacob A, Leah T, Kezia S, Marconi S, Noel J, Jacob KS, Prasad J. (2016). Nutritional status and intellectual development in children: A community based study from rural southern India. The National Medical Journal Of India. 29; 2: 82—84.
12. Kramer PA, Ravi S, Chacko B et al. (2014). A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: Implications for their use as bioenergetic biomarkers. Redox Biol. 2: 206—210. [PMC free article] [PubMed].
13. Madeira I, Bordallo MA, Rodrigues NC, Carvalho C, Gazolla F, Collett-Solberg P, Medeiros C, Bordallo AP, Borges M, Monteiro C, Ribeiro R. (2016, Sep.). Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. Arch Endocrinol Metab. 5: 0. doi: 10.1590/2359—3997000000199.
14. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostor AJ. (2013, Jun.). What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. Clin Rheumatol. 32 (6): 729—34. doi: 10.1007/s10067—012—2159—1. Epub 2013 Jan 8. Review.

15. Ottonello L, Gnerre P, Bertolotto M et al. (2004). Leptin as a uremic toxin interferes with neutrophil chemotaxis. *J Am Soc Nephrol.* 15: 2366—2372. [PubMed].
16. Pearce EL, Poffenberger MC, Chang CH, Jones RG. (2013). Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function. *Science.* 342 (6155): 1242—454. [PMC free article] [PubMed].
17. Racil G, Coquart JB, Elmontassar W, Haddad M, Goebel R, Chaouachi A, Amri M, Chamari K. (2016, Jun.). Greater effects of high— compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. *Biol Sport.* 33 (2): 145—52. doi: 10.5604/20831862.1198633. Epub 2016 Apr 1.
18. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. (2014, Sep.). Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 41 (9): 1884—92. doi: 10.3899/jrheum.131421. Epub 2014 Aug 1.
19. World Health Organization. (2014). Global database on child growth and malnutrition. <http://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index5.html>. [Accessed: August 18, 2015].

### Сведения об авторах:

**Бельская Елена Альбертовна** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**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.  
**Муквич Елена Николаевна** — д.мед.н., гл.н.сопр. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-51.  
**Дудка И.В.** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Людвик Татьяна Анатольевна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения медицинских проблем здорового ребенка и премоурбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-61-75.  
**Вдовина Н.М.** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
Статья поступила в редакцию 4.10.2017 г.

## Шановні колеги!



Запрошуємо Вас взяти участь в роботі ХХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковських читань), яка внесена за № 189 до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2018 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 19–21 вересня 2018 року на базі Харківського національного медичного університету. Участь у форумі безкоштовна, попередня реєстрація буде проводитись безпосередньо перед початком конференції.

Під час читань 19–20 вересня 2018 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики; актуальні питання імунпрофілактики, стримування антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін.

21.09.2018 відбудеться навчально-методична нарада з актуальних питань викладання педіатрії у закладах вищої освіти та закладах післядипломної освіти.

До участі запрошуюються лікарі-педіатри, лікарі інших педіатричних спеціальностей, лікарі зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина», організатори охорони здоров'я, співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до наказу МОЗ України від 07.07.2009 № 484, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 27.07.2009 № 693/16709, учасники конференції отримають сертифікат

МОЗ України, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

Іногородніх учасників конференції просимо заздалегідь потурбуватися про місце проживання у м. Харкові та квитки на проїзд.

Докладніше про науково-практичну конференцію, її програму, місце проведення на сайті:

<http://conference-sidelnikov.org.ua>

<http://scientificfederation.com/pediatrics-neonatology-2018/index.php>

УДК 616.231-007.271-036.17-039.42-089

Д.Ю. Кривченя<sup>1</sup>, Є.О. Руденко<sup>1,2</sup>, О.Г. Дубровін<sup>1</sup>  
**Мінінвазивна корекція  
стенозів дихальних шляхів у дітей**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):118-124; doi 10.15574/PP.2018.73.118

**Мета** — оцінити ефективність мінінвазивних методів корекції стенозів дихальних шляхів у дітей.**Матеріали і методи.** Проведено ретроспективне дослідження пацієнтів, яким діагностовано вроджений або набутий підз'язковий ларинготрахеальний стеноз, вроджений стеноз трахеї, зумовлений повними хрящовими кільцями, вроджений стеноз проміжного бронха та проведено щонайменше один сеанс ендоскопічного лікування.**Результати.** У дослідження включений 41 пацієнт віком від 3 тижнів до 15 років (22,6±6,2 місяці), 24 (58,5%) дітей були молодше року. У 11 пацієнтів виявлено вроджений, у 23 — постінтубаційний підз'язковий стеноз, 4 мали вроджений стеноз трахеї, зумовлений повними хрящовими кільцями, ще 3 — вроджений стеноз проміжного бронху. У 39 (95,1%) пацієнтів мінінвазивні ендоскопічні процедури проведені як первинне лікування. У 6 випадках ними доповнено хірургічну корекцію. За ларинготрахеального стенозу I, II та III ступеня ефективність первинного застосування мінінвазивних методів становила 100%, 86,4% та 40% відповідно, за повних хрящових кілець та стенозу проміжного бронху — 100%.**Висновки.** Загальна частота позитивних результатів при первинному застосуванні мінінвазивних методів корекції стенозів дихальних шляхів становить 84,6%, що відповідає даним сучасної літератури.**Ключові слова:** дихальні шляхи, стеноз, мінінвазивне лікування.**Minimally invasive treatment of airway stenoses in children**D.U. Krivchenya<sup>1</sup>, E.O. Rudenko<sup>1,2</sup>, A.G. Dubrovin<sup>1</sup><sup>1</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine**Objective.** To evaluate the efficacy of minimal invasive methods in airway stenosis treatment in children.**Material and methods.** A retrospective study of patients with congenital or acquired subglottic laryngotracheal stenosis, congenital tracheal stenosis due to complete cartilaginous rings, and congenital stenosis of the intermediate bronchus, who underwent at least one session of endoscopic treatment, was conducted.**Results.** The study included 41 patients aged 3 weeks to 15 years (22.6±6.2 months), 24 (58.5%) children were under 1 year of age. In 11 patients congenital subglottic stenosis was diagnosed, 23 patients had postintubation subglottic stenosis, in 4 cases there was congenital tracheal stenosis due to full cartilaginous rings, and in 3 — congenital stenosis of the intermediate bronchus. The minimally invasive endoscopic procedures as primary treatment were performed in 39 (95.1%) patients. In 6 cases they were supplemented with surgical correction. In the case of laryngotracheal stenosis of I, II and III grade, the effectiveness of the primary application of minimally invasive methods was 100%, 86.4% and 40%, respectively, and in the case of complete cartilage rings and stenosis of the intermediate bronchus — 100%.**Conclusions.** The overall rate of positive results of the initial application of minimally invasive methods for correction of airway stenoses is 84.6%, which corresponds to the modern literature data.**Key words:** airways, stenosis, minimal invasive treatment.**Мининвазивная коррекция стеноза дыхательных путей у детей**Д.Ю. Кривченя<sup>1</sup>, Е.О. Руденко<sup>1,2</sup>, А.Г. Дубровин<sup>1</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина.<sup>2</sup>Национальная детская специализированная больница «Охматдет», г. Киев, Украина**Цель** — оценить эффективность мининвазивных методов коррекции стенозов дыхательных путей у детей.**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование пациентов, которым диагностирован врожденный или приобретенный подвязочный ларинготрахеальный стеноз, врожденный стеноз трахеи, обусловленный полными хрящевыми кольцами, врожденный стеноз промежуточного бронха и был проведен по меньшей мере один сеанс эндоскопического лечения.**Результаты.** В исследование включен 41 пациент в возрасте от 3 недель до 15 лет (22,6±6,2 месяца), 24 (58,5%) пациента были моложе 1 года. У 11 пациентов выявлен врожденный, у 23 — постинтубационный подвязочный стеноз, у 4 — врожденный стеноз трахеи, обусловленный полными хрящевыми кольцами, у 3 — врожденный стеноз промежуточного бронха. У 39 (95,1%) пациентов мининвазивные эндоскопические процедуры проведены как первичное лечение, в 6 случаях ими дополнена хирургическая коррекция. В случае ларинготрахеального стеноза I, II и III степени эффективность первичного применения мининвазивных методов составляла 100%, 86,4% и 40% соответственно, при полных хрящевых кольцах и стенозе промежуточного бронха — 100%.**Выводы.** Общая частота положительных результатов при первичном применении мининвазивных методов коррекции стенозов дыхательных путей составила 84,6%, что соответствует данным современной литературы.**Ключевые слова:** дыхательные пути, стеноз, мининвазивное лечение.**Вступ**

Стеноз дихальних шляхів (ДШ) — це вроджене або набуте звуження їх просвіту, може проявлятися невідкладними станами та загрожувати життю дитини. Залежно від рівня ураження ДШ та етіології розрізняють вроджений або набутий підз'язковий ларинготрахеальний стеноз (ЛТС), вроджені стенози трахеї (ВСТ) або бронхів, зумовлені повними хрящо-

вими кільцями, тощо. Вроджений підз'язковий стеноз посідає третє місце з частотою 10–15% серед вроджених аномалій гортані після ларингомалії та паралічу голосових зв'язок та є найчастішою причиною трахеостомії у дітей першого року життя [18].

Набутий ЛТС найчастіше (близько 90% випадків) є результатом постінтубаційних уражень гортані та трахеї [5,11,18,25], особливо

на тлі широкого розповсюдження пролонгованої ендотрахеальної інтубації у новонароджених та недоношених дітей. Постінтубаційний ЛТС досі є найчастішим хірургічним захворюванням трахеї [11]. У наш час частота ЛТС серед новонароджених, що були інтубовані, хоча і значно знизилася, проте лишається на рівні 1–2% [16,27].

Вроджений стеноз трахеї, зумовлений повними хрящовими кільцями, є рідкісною істинною аномалією хрящового скелету трахеї і характеризується звуженням просвіту трахеї внаслідок набуття хрящем трахеї форми повного кільця, відсутністю мембранозної частини і поширенням від короткого сегменту до всієї довжини трахеї. Частоту вади оцінюють як 1:64500 [3,14]. Вада є високолетальною, природній перебіг супроводжується смертністю до 79% [19]. Хоча ще три десятиріччя тому діагноз стенозу трахеї супроводжувався смертністю в межах 50–80%, тепер частота виживання перевищує 90% [24]. Асоційовані аномалії значно ускладнюють перебіг вади та погіршують прогноз [14].

Вроджений стеноз бронхів є дуже рідкісною патологією, опубліковані лише одиничні випадки у підлітків або у дорослих [7]. Випадків описання вродженого стенозу проміжного бронха у новонароджених ми не зустріли.

Попри те, що відкрита хірургічна корекція стенозів ДШ, включаючи ларинготрахеальну реконструкцію, парціальну крикотрахеальну резекцію (ПКТР), сегментарну резекцію трахеї та ковзну трахеопластику [4,18,21], достатньо добре розроблена і поширена, роль мініінвазивних ендоскопічних методів продовжує зростати. Мініінвазивні технології корекції стенозів ДШ постають як приваблива альтернатива до відкритої хірургії. Вони можуть застосовуватися в якості первинної лікувальної стратегії [6,10,23], або як доповнення до відкритих хірургічних операцій.

Ми представляємо досвід мініінвазивного ендоскопічного лікування пацієнтів з вродженим та набутих підзв'язковим ЛТС, ВСТ, зумовленим повними хрящовими кільцями, та вродженим стенозом проміжного бронха.

**Мета:** оцінити ефективність мініінвазивних методів корекції стенозів дихальних шляхів у дітей.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження є ретроспективним і включає пацієнтів, яким діагностовано органічні стенози ДШ (вроджений або набутий підзв'язковий

ЛТС, ВСТ, зумовлений повними хрящовими кільцями, вроджений стеноз проміжного бронха) було проведено щонайменше один сеанс ендоскопічного лікування. Діти, яким виконано тільки хірургічне лікування, були виключені із серії, оскільки метою дослідження було оцінити ефективність мініінвазивного лікування. Діти з пухлинами, кістами та гемангіомами гортані або трахеї були також виключені з дослідження. Вивчались наступні дані пацієнтів: вік, стать, значна супутня патологія, описання зони стенозу, вид та час ендоскопічного втручання та статус ДШ під час останнього огляду. Діагноз стенозу ДШ встановлювався під час ригідної трахеобронхоскопії з оптичною системою, фібротрахеобронхоскопії та доповнювався даними комп'ютерної томографії (КТ) з контрастним підсиленням. Оцінку ступеня органічного стенозу гортані та трахеї проводили за модифікованою схемою С.М. Мур і R.T. Cotton, яка передбачає розподіл на чотири ступеня: I – обструкція до 50% просвіту, II – 51–70%, III – 71–99% та IV – відсутність просвіту [20]. Вроджений підзв'язковий стеноз діагностували у дітей з/без рубцевих змін в гортані та трахеї та без фактів інтубації трахеї в анамнезі.

Виконувались наступні ендоскопічні втручання: бужування, бужування з пролоногованою інтубацією трахеї, бужування з гормонотерапією, гідродилатація, стентування. Бужування проводилось шляхом послідовного введення в зону стенозу розширювачів Гегара з кроком 0,5 мм. Балонну дилатацію проводили балоном для ангіопластики, який вводили у зону стенозу через ригідний бронхоскоп і наповнювали рідиною під тиском 6 атмосфер (608 кПа) протягом 1 хвилини. Продовжена інтубація передбачала встановлення після бужування або дилатації в зону стенозу інтубаційної трубки вікового діаметра і залишення її протягом 6–10 діб. Для стентування підзв'язкового відділу ДШ використовували суцільні силоксанові стенти власної конструкції, які мали відповідний до вікового розміру ДШ діаметр та фіксувались до краю отвору трахеостоми. Для стентування трахеї використовували дротяні Z-подібні стенти власної конструкції, що самі розкриваються, з тефлонним покриттям або без нього. Гормонотерапія системна проводилась шляхом парентерального призначення глюкокортикостероїдних препаратів у дозі 2 мг/кг на добу протягом 10–14 діб.

Критеріями успішності застосованого лікування були можливість деканюляції, екстубації трахеї або відновлення просвіту ДШ зі зни-



Таблиця 1

## Характеристика пацієнтів з органічним стенозом дихальних шляхів за типом стенозу та віком

Тип органічного стенозу ДШ	Вік дітей (роки)				Разом, абс.(%)
	<1	1–3	3–7	8–17	
Вроджений підв'язковий ЛТС	5	6	—	—	11 (26,8)
Постінтубаційний підв'язковий ЛТС	12	6	2	3	23 (56,1)
Повні хрящові кільця трахеї	4	—	—	—	4 (9,8)
Вроджений стеноз проміжного бронха	3	—	—	—	3 (7,3)
Разом	24 (58,5%)	12 (29,3%)	2 (4,9%)	3 (7,3%)	41 (100%)
	36 (87,8%)				

кненням респіраторних симптомів. Тривалість спостереження у віддаленому періоді становила 1–4 роки.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

## Результати досліджень та їх обговорення

У дослідження включений 41 пацієнт, якому проводилось лікування за допомогою ендоскопічних мініінвазивних втручань. Вік варіював від 3 тижнів до 15 років (у середньому  $22,6 \pm 6,2$  місяця), 24 (58,5%) дитини були молодше року (табл. 1). Хлопчиків було 24 (58,5%), дівчаток – 17 (41,5%). У 11 пацієнтів виявлено вроджений, а у 23 – набутий (постінтубаційний) підв'язковий ЛТС, 4 мали ВСТ, зумовлений повними хрящовими кільцями, ще 3 мали вроджений стеноз проміжного бронха (табл. 1).

Основними клінічними симптомами стенозу ДШ були стридор, неможливість деканюляції або екстубації трахеї, дихальні розлади, ціаноз, потреба в інтубації трахеї та штучній вентиляції легень (ШВЛ), рецидиви обструкції ДШ, рецидиви бронхіту та пневмонії. За стенозу проміжного бронха спостерігався ще й ателектаз правої легені або її середньої та нижньої часток. Ступінь стенозу ДШ варіював у межах 30–97% (табл. 2).

Асоційована патологія виявлена у 12 (29,3%) пацієнтів, причому 5 пацієнтів мали поодній, решта – дві і більше супутні патології.

Асоційовані аномалії респіраторної системи спостерігались у 2 (4,9%) пацієнтів і включали агенезію правої легені, трахеомаліацію, бронхолегеневу дисплазію; серцево-судинної системи – у 4 (9,8%) пацієнтів і включали дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП), коарктацію аорти, відкриту артеріальну протоку, відкрите овальне вікно; гастроінтестинальні асоційовані аномалії були у 7 (17,1%) пацієнтів і включали атрезію стравоходу, вроджений стеноз стравоходу, післяопераційний стеноз стравоходу, портальну гіпертензію, атрезію тонкої кишки, шлунково-стравохідний рефлюкс, некротичний ентероколіт; неврологічна супутня патологія була у 6 (14,6%) пацієнтів і включала гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (ЦНС) та гідроцефалію.

Вроджений підв'язковий ЛТС діагностували у дітей з/без рубцевих змін у гортані та трахеї та без фактів інтубації трахеї в анамнезі. Достовірно встановити вроджений характер підв'язкового ЛТС дуже складно, оскільки у більшості новонароджених дітей з дихальними розладами проводиться інтубація трахеї та подовжена ШВЛ. При інтубації за наявності вродженого стенозу додаються постінтубаційні рубцеві зміни в ДШ, тобто розвивається «набутий на вродженому» стеноз ДШ. У нашому дослідженні було двоє таких пацієнтів. Такий стеноз лікується як постінтубаційний.

Причинами постінтубаційних стенозів ДШ була тривала інтубація трахеї на тлі дихальних розладів новонародженого, пов'язаних із синдромом меконіальної аспірації, гіпоксичним ураженням ЦНС, респіраторним дистрес-

Таблиця 2

## Розподіл пацієнтів за типом та ступенем органічного стенозу дихальних шляхів

Тип органічного стенозу ДШ	Ступінь стенозу			Разом
	I	II	III	
Вроджений підв'язковий ЛТС	2	6	3	11
Постінтубаційний підв'язковий ЛТС	3	17	3	23
Повні хрящові кільця трахеї	—	1	3	4
Вроджений стеноз проміжного бронха	—	—	3	3
Разом	5 (12,2%)	24 (58,5%)	12 (29,3%)	41 (100%)

Таблиця 3

## Результати первинного мініінвазивного лікування стенозів дихальних шляхів

Тип стенозу	Ступінь стенозу	Успішність мініінвазивного лікування	Середня кількість процедур
Вроджений та набутий підзв'язковий ЛТС	I	5/5 (100%)	2,4
	II	19/22 (86,4%)	3,6
	III	2/5 (40%)	5
Повні хрящові кільця трахеї, сегментарний	II–III	4/4 (100%)	2,0
Стеноз проміжного бронха	III	3/3 (100%)	1,6
Усього		33/39 (84,6%)	3,4

синдромом I типу, недоношеністю, неонатальною пневмонією, бронхолегневою дисплазією.

У 39 (95,1%) пацієнтів мініінвазивні ендоскопічні процедури проведені як первинне лікування стенозу ДШ. У шістьох випадках ендоскопічними процедурами доповнено хірургічну корекцію ЛТС, з яких у двох випадках хірургічна корекція була первинною, а в інших чотирьох виконувалась при неефективному мініінвазивному лікуванні. Усього проведено 133 мініінвазивні ендоскопічні процедури у 41 пацієнта (у середньому  $3,2 \pm 0,4$  на кожного пацієнта). Трахеостомія була виконана у 9 пацієнтів, усі вони мали підзв'язковий ЛТС.

За вродженого підзв'язкового ЛТС ( $n=11$ ) бужування проведено первинно у 4 пацієнтів, бужування з пролонгованою інтубацією — у 7 пацієнтів. За постінтубаційного підзв'язкового ЛТС ( $n=23$ ) бужування стенозу було використано як первинний метод у 19 пацієнтів, бужування з пролонгованою інтубацією — у 2. Ще у двох пацієнтів цієї групи первинно виконана хірургічна корекція, доповнена бужуванням у післяопераційному періоді. Ад'ювантна гормонотерапія проводилась у чотирьох пацієнтів з вродженим ЛТС і у чотирьох пацієнтів з набутим ЛТС.

За стенозу трахеї, зумовленого повними хрящовими кільцями (4/41), проведено бужування ( $n=2$ ) або гідродилатація ( $n=2$ ) трахеї у зоні стенозу з наступним стентуванням Z-подібними дротяними стентами, що самотійно розкриваються ( $n=3$ ), або інтубаційною трубкою вікового діаметра ( $n=1$ ). Мініінвазивний підхід у цих пацієнтів був обраний з огляду на надмірний ризик відкритої хірургічної корекції внаслідок недоношеності та малої маси тіла (1,980, 2,0 та 2,2 кг) та складних асоційованих вад (агенезія правої легені і ДМШП, атрезія тонкої кишки). В одному з цих випадків гідродилатація та стентування трахеї виконані як симультанне втручання під час операції закриття ДМШП в умовах штучного кровообігу та кардіоплегії.

У пацієнтів з вродженим стенозом проміжного бронха проведено 1–2 сеанси гідродилатації під час ригідної бронхоскопії.

При вивченні результатів лікування оцінювали успішність та неуспішність мініінвазивного підходу, що застосовувався у якості як первинного лікування стенозу ДШ, так і доповнення до хірургічної корекції. Результати лікування у пацієнтів, у яких лікування розпочато з мініінвазивних ендоскопічних методів, розподілені за ступенем стенозу та наведені у таблиці 3.

У 6 (15,4%) із 39 пацієнтів, які мали вроджений або набутий ЛТС II або III ступеня, первинне мініінвазивне ендоскопічне лікування виявилось неефективним, що потребувало застосування хірургічної корекції з виконанням ПКТР. Ще у 2 випадках ПКТР виконано без попереднього мініінвазивного лікування. Із 8 оперованих пацієнтів у післяопераційному періоді у 4 (50%) випадках існувала потреба у застосуванні ендоскопічних методів для відновлення прохідності ДШ. Їм проведено 4–13 (у середньому 3,5) процедур на пацієнта. В одному випадку з цих 4 (25%) виникла потреба у реоперації.

Із чотирьох пацієнтів, яким було проведено мініінвазивну корекцію сегментарного ВСТ, зумовленого повними хрящовими кільцями, просвіт трахеї був відновлений в усіх випадках при спостереженні в терміни від 21 дня до 4 років. В одному випадку стент, вкритий тефлоновою плівкою, був видалений через 5 місяців, в інших двох стент залишений *in situ*, зважаючи на його конструкцію, що передбачає вrostання у стінку трахеї. В одному випадку у дитини з асоційованими вадами — агенезією правої легені і ДМШП — дилатація і стентування трахеї були виконані симультанно разом із закриттям септального дефекту в умовах штучного кровообігу і були альтернативою резекції трахеї, яка мала великий ризик. Пацієнт потребував три сеанси повторних гідродилатацій трахеї у зоні стента та має добрий результат при тривалому спостереженні

протягом трьох років. Ускладнення, пов'язані зі стентуванням, відмічені у двох випадках — ненапружений пневмомедіастинум, що не потребував хірургічного втручання ( $n=1$ ), та утворення грануляцій трахеї на краю стента, які проявлялись рецидивною обструкцією трахеї і були видалені ендоскопічно.

Таким чином, первинний мініінвазивний підхід до лікування стенозів ДШ у нашому дослідженні був загалом ефективним у 33 (84,6%) із 39 пацієнтів, ставши остаточною метою лікування. Найбільше успішних результатів спостерігалось за підзв'язкового стенозу I та II ступеня, а також при сегментарному стенозі трахеї, зумовленому повними хрящовими кільцями, і вродженому стенозі проміжного бронха.

### Обговорення

Прогрес хірургічних технологій та інтенсивної терапії протягом останніх кількох десятиріч зумовив значне поліпшення результатів хірургічного лікування стенозів ДШ різних типів та локалізації, проте вони залишаються варіабельними. Зокрема за підзв'язкового ЛТС частота позитивних результатів хірургічної корекції у сучасній літературі коливається в межах 37–100% і залежить від ступеня та типу стенозу, його протяжності, способу операції та визначення поняття «успіх» [8,18,21,22,26].

З огляду на значні успіхи хірургічної реконструкції ДШ при ЛТС, інтерес до мініінвазивних ендоскопічних підходів у лікуванні стенозів ДШ значно посилюється протягом останніх років. Втім консенсусу щодо специфічних показань до дилатації гортані або відкритого хірургічного втручання з приводу підзв'язкового стенозу у дітей не існує, показання до мініінвазивних ендоскопічних втручань залишаються суперечливими [21]. Так, P. Monnier (2011) вважає ендоскопічне лікування протипоказаним за вродженого хрящового підзв'язкового стенозу [18], проте С. Hautefort та співавт. (2012) виконували балонну дилатацію при вроджених та набутих підзв'язкових стенозах у дітей різного віку і досягли 50% ефективності в групі ВСТ [13].

Роль ендоскопічних втручань в наш час зростає, вони можуть застосовуватися і як первинний лікувальний підхід, хоча результати варіюють від 40% до 100% [6,10,12,21,23], і як доповнення відкритих хірургічних реконструктивних втручань. У разі успіху такий підхід має ряд переваг: зменшення часу операції, зниження частоти ускладнень, скорочення тривалості госпіталізації та перебування у відділенні

інтенсивної терапії, зменшення потреби у пролонгованій післяопераційній седатії та пов'язаних з нею ускладнень, відсутність зовнішніх розрізів [15].

Нещодавно проведені експериментальні дослідження на кролях показали, що балонна дилатація нормальної гортані спричиняє розриви тонкої частини перснеподібного хряща, що подібно до операції його розсічення [1]. Ці дані відповідають клінічним результатам успішного лікування набутих стенозів та невдач при вроджених стенозах із потовщеним перснеподібним хрящем [13]. Досвід використання ендоскопічних технологій протягом останніх декад свідчить про можливість і доцільність їх застосування в якості первинного лікування при вроджених та набутих підзв'язкових стенозах I та II ступеня, при важчих стенозах також можливе їх застосування, хоча очікувана ефективність буде нижчою. Ефективність ендоскопічного лікування, за даними різних авторів, варіює у межах 60–81% [10,13,21,27].

Ці сукупні літературні дані порівнянні з результатами нашого дослідження, в якому ми отримали частоту успішного лікування підзв'язкового ЛТС залежно від ступеня стенозу у 40–100% випадків при застосуванні мініінвазивних технологій як первинного лікування, причому за стенозу I та II ступеня ефективність була на рівні 100% та 86,4% відповідно.

За ВСТ, зумовленого повними хрящовими кільцями, пацієнти з ранньою маніфестацією симптомів стенозу трахеї є найбільш складними для хірургічного лікування внаслідок малого віку та гострого клінічного статусу. Результати лікування в цій групі дуже варіюють — від 79% виживання [2] до 100% летальності [14]. Метааналіз результатів різних хірургічних методів лікування ВСТ у 364 пацієнтів з усього світу показав загальну летальність 17% з варіацією від 6,7% при резекції трахеї до 39,5% при хрящовій трахеопластиці. На сьогодні найкращими для поширених ВСТ є загальні показники ковзної трахеопластики (9% летальності на 105 оперованих пацієнтів з варіацією від 0% до 25%) [4].

Зважаючи на високий ризик радикального хірургічного втручання на трахеї у дітей перших місяців життя, був запропонований альтернативний підхід до ранньої хірургічної корекції ВСТ, який включає балонну дилатацію та стентування трахеї [9,17]. Це дозволяє відтермінувати операцію на кілька років. Резекція або пластика трахеї проводиться у

старшому віці, на більших за розмірами дихальних шляхах, а зона стенозу стає відносно коротшою порівняно з нормальною трахеєю [17].

У нашому дослідженні використання мініінвазивних методів лікування ВСТ у новонароджених з низькою масою тіла або у пацієнтів з важкими асоційованими вадами дозволило первинно відновити просвіт ДШ в усіх випадках без використання складних та ризикованих для таких пацієнтів хірургічних утручань на трахеї.

Даних про ендоскопічне лікування вродженого стенозу проміжного бронха у новонароджених у доступній літературі ми не зустріли. У наших трьох спостереженнях ця аномалія була поєднана з атрезією стравоходу, вродженим стенозом стравоходу та вродженою герпетичною інфекцією і проявлялась ателектазом правої легені з потребою в штучній вентиляції легень та неможливістю екстубації трахеї. Проведена ендоскопічна балонна дилатація в кількості 1–2 процедури на пацієнта виявилась ефективною в усіх випадках.

Враховуючи, що в даному дослідженні було використано кілька типів мініінвазивних ендоскопічних методів, а саме бужування, балонна дилатація, продовжена інтубація, стентування, а також те, що багато пацієнтів мали більше, ніж один тип ендоскопічного лікування, визначити окремо ефективність кожного метода було неможливо. Тому було проведено оцінку загальної ефективності мініінвазивних ендоскопічних методів.

## Висновки

1. Ефективність первинного застосування мініінвазивних ендоскопічних методів корекції підв'язкового стенозу залежить від його ступеня і є найвищою при I та II ступені стенозу, сягаючи 100% і 86,4% відповідно. Первинне застосування ендоскопічних методів при стенозах більшого ступеня є можливим, проте з нижчою ефективністю.

2. Мініінвазивні методи лікування ВСТ, зумовленого повними хрящовими кільцями, є доцільними та ефективними у дітей з групи високого ризику.

3. Балонна дилатація дозволяє ефективно відновити просвіт проміжного бронха в разі його вродженого стенозу.

4. Загальна частота позитивних результатів при первинному застосуванні мініінвазивних методів корекції стенозів дихальних шляхів становить 84,6%, що відповідає даним сучасної літератури.

## Перспективи подальших досліджень.

У перспективі доцільним є вивчення можливостей та ефективності застосування ендоскопічних лазерів для корекції стенозів дихальних шляхів у дітей, а також порівняння ефективності різних мініінвазивних методів лікування між собою та з варіантами хірургічної корекції даної патології.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ang AH, Modi VK, Raithatha R et al. (2010). A pilot study of balloon dilation in an animal model resulting in cricoid cartilage fracture: implications for the stenotic pediatric airway. *Laryngoscope*. 120(10):2094–2097. <https://doi.org/10.1002/lary.21066>
2. Anton-Pacheco JL, Cano I, Garcia A et al. (2003). Patterns of management of congenital tracheal stenosis. *J Pediatr Surg*. 38(10):1452–1458. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00495-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00495-0)
3. Anton-Pacheco JL, Morante R. (2017). Operative or non-operative treatment of congenital tracheal stenosis: is there something new?. *J Thorac Dis*. 9(12): 4878–4880. <http://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.75>
4. Backer CL, Holinger LD. (2010). A History of Pediatric Tracheal Surgery. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 1(3):344–363. <https://doi.org/10.1177/2150135110381602>
5. Baker S, Kelchner L, Weinrich B et al. (2006). Pediatric laryngotracheal stenosis and airway reconstruction: a review of voice outcomes, assessment, and treatment issues. *Journal of Voice*. 20(4):631–641. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2005.08.012>
6. Bakthavachalam S, McClay JE. (2008). Endoscopic management of subglottic stenosis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 139(4):551–559. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.07.024>
7. Beddow E, Rice AJ, Sheppard MN et al. (2004). Idiopathic tracheal and bronchial stenosis in two pediatric patients. *Ann Thorac Surg*. 77(5):1829–1832. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.05.001>
8. Boardman SJ, Albert DM. (2008). Single-stage and multistage pediatric laryngotracheal reconstruction. *Otolaryngol Clin N Am*. 41(5):947–958. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.04.002>
9. Cheng W, Manson DE, Forte V et al. (2006). The role of conservative management in congenital tracheal stenosis: an evidence-based long-term follow-up study. *J Pediatr Surg*. 41(7):1203–1207. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.03.046>
10. Durden F, Sobol SE. (2007). Balloon laryngoplasty as a primary treatment for subglottic stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 133(8): 772–775. doi:10.1001/archotol.133.8.772
11. Grillo HC. (2004). Congenital and acquired tracheal lesions in children. In: HC Grillo (Editor). *Surgery of the Trachea and Bronchi* (pp.173–205). Hamilton London: BC Decker.
12. Guarisco JL, Yang CJ. (2013). Balloon dilation in the management of severe airway stenosis in children and adolescents. *J Pediatr Surg*. 48(8):1676–1681. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.12.035>
13. Hautefort C, Teissier N, Viala P et al. (2012). Balloon dilation laryngoplasty for subglottic stenosis in children: eight years' experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 138(3):235–240. doi:10.1001/archoto.2011.1439
14. Herrera P, Caldarone C, Forte V et al. (2007). The current state of congenital tracheal stenosis. *Pediatric surgery international*. 23(11):1033–1044. <https://doi.org/10.1007/s00383-007-1945-3>
15. Lando T, April MM, Ward RF. (2008). Minimally invasive techniques in laryngotracheal reconstruction. *Otolaryngol Clin N Am*. 41(5): 935–946. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.04.007>
16. Liew YT, Yong DJ, Somasundran M, Lum CL. (2015). Management Experience of Subglottic Stenosis by Endoscopic Bougie Dilatation with Mito-



- mycin C and Review of Literature: Case Series. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 67.1:129–133.
17. Maeda K, Ono S, Tazuke Y et al. (2013). Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis treated by metallic airway stenting. J Pediatr Surg. 48(2):293–296. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.11.002>
  18. Monnier P. (2011). Pediatric Airway Surgery. Management of Laryngotracheal Stenosis in Infants and Children. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 390p. doi 10.1007/978-3-642-13535-4
  19. Munzon GB, Martinez-Ferro M. (2012). Pediatric tracheal stenosis and vascular rings. Toraks Cerrahisi B?lteni. 3:206-219. <http://dx.doi.org/10.5152/tcb.2012.30>
  20. Myer III CM, O'Connor DM, Cotton RT. (1994). Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. Ann Otol Rhinol Laryngol. 103(4):319-323. <https://doi.org/10.1177/000348949410300410>
  21. Quesnel AM, Lee GS, Nuss RC et al. (2011). Minimally invasive endoscopic management of subglottic stenosis in children: success and failure. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 75(5):652–656. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.02.002>
  22. Rizzi MD, Thorne MC, Zur KB et al. (2009). Jacobs IN. Laryngotracheal reconstruction with posterior costal cartilage grafts: outcomes at a single institution. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 140(3):348–353. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.11.035>
  23. Rutter MJ, Cohen AP, de Alarcon A. (2008). Endoscopic airway management in children. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 16(6):525–529. doi 10.1097/MOO.0b013e3283184479
  24. Rutter MJ, Prosser JD, deAlarc?n A. (2015). Congenital tracheal stenosis. In J Lioy, S Sobol (Eds). Disorders of the Neonatal Airway (pp. 81–86). New York: Springer.
  25. Shah RK, Lander L, Choi SS et al. (2008). Resource utilization in the management of subglottic stenosis. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 138(2):233–241. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.10.015>
  26. Smith LP, Zur KB, Jacobs IN. (2010). Single-vs double-stage laryngotracheal reconstruction. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 136(1): 60–65. doi10.1001/archoto.2009.201
  27. Whigham AS, Howell R, Choi S et al. (2012). Outcomes of balloon dilation in pediatric subglottic stenosis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 121(7):442–448. <https://doi.org/10.1177/000348941212100704>

### Сведения об авторах:

**Кривченя Данило Юлианович** — д.мед.н., проф. каф. детской хирургии НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДИТ».  
**Руденко Евгений Олегович** — к.мед.н., доц. каф. дитячої дитської хірургії НМУ імені А.А. Богомольця. Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДИТ».  
**Дубровин Александр Глебович** — д.мед.н., проф. каф. дитячої дитської хірургії НМУ імені А.А. Богомольця. Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1, НДСБ «ОХМАТДИТ».

Статья поступила в редакцию 11.09.2017 г.

## 2<sup>nd</sup> Hypospadias World Congress

Offenbach, Frankfurt, Germany

03.10–05.10.2018

[hypospadias-society.org](http://hypospadias-society.org)

HIS Congress 2018, Frankfurt

Welcome to the 2nd Hypospadias World Congress, due on October 3–5, 2018 in Offenbach, Frankfurt, Germany. We cordially invite you to attend the congress and meet the leading hypospadias experts of our time. You will have the possibility to exchange scientific information, technological and scientific know-how. The key-note lectures are carefully chosen to cover the whole field of Hypospadias. A major highlight is the Live Surgery on Friday, October 5th, 2018 that covers the whole spectrum. The Hypospadias International Society (HIS) and Sana Klinikum Offenbach, the sponsors of the Congress, provide the international forum for all disciplines and persons interested in the field of Hypospadias. The first world Congress was held in Moscow 2017 and the third will be held in Philadelphia in 2019.

Hypospadias is a common congenital anomaly affecting about 1% of male live birth. It has become a true specialty that involves several different disciplines. There is a lot that is still unknown about this common and interesting field of medicine. There is a need to promote research and to set a high standard of patient care and ethics and to exchange and promote knowledge and experience.

We would like to welcome you whether you are a Pediatric Surgeon, Pediatric Urologist, Adult Urologist, Plastic Surgeon, Andrologist, Endocrinologist, Psychiatrist, Pediatrician or a Basic Scientist to actively participate in this unique congress.

It will take place from October 3 to 5, 2018 in Sheraton Offenbach Hotel and Sana Klinikum Offenbach, Germany.

Please complete the following form carefully. You will be required to complete all boxes marked with an asterisk (\*). All other boxes may be completed to provide additional details.

The Offenbach Hypospadias Center is the leading Hypospadias referral Center in Germany with more than 1000 hypospadias operations performed every year ([www.weisse-liste.de](http://www.weisse-liste.de))

The Main Topics of the Congress include «Embryology, Pathology, Pathogenesis, Genetics & Hormonal factors of Hypospadias», «Modern Techniques for Hypospadias Repair», «Management of Hypospadias Complications», «Long Term Follow Up of Hypospadias», and «Hypospadias Surgery in Adults».

**Web-site:** <https://hypospadias-society.org/2nd-hypospadias-world-congress/>

УДК 616.632.112-053.2

**Л.Г. Кирилова, О.О. Юзва, О.О. Мірошников, Л.П. Михайлець**  
**Без права на помилку: клінічний випадок**  
**глутарової ацидурії I типу**

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):125-132; doi 10.15574/PP.2018.73.125

У статті наведено огляд сучасних даних літератури, які стосуються спадкового порушення обміну речовин — глутарової ацидурії I типу. На прикладі клінічного випадку проілюстровано складність діагностичного пошуку та особливості лікування даного захворювання. Також зроблено акцент на необхідності настороженості клініцистів для своєчасного виявлення потенційно курабельних орфанних захворювань нервової системи.

**Ключові слова:** глутарова ацидурія, судомні напади, глутарил-кофермент-А дегідрогеназа.

**Mistakes are not an option: a clinical case of glutaric aciduria type 1**

*L.H. Kyrylova, O.O. Yuzva, O.O. Miroshnikov, L.P. Mikhailets*

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

A review of current literature data relating to hereditary metabolic disorders — glutaric aciduria type 1 is represented in the article. The presented clinical case illustrates the complexity of diagnostic search and treatment features of this disease. The special focus is also placed on the need for vigilance of clinicians concerning early detection of potentially curable orphan diseases of the nervous system.

**Key words:** glutaric aciduria, seizures, glutaryl-coenzyme A dehydrogenase.

**Без права на ошибку: клинический случай глутаровой ацидурии I типа**

*Л.Г. Кириллова, А.А. Юзва, А.А. Мирошников, Л.П. Михайлець*

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

Представлен обзор современных данных литературы, касающихся наследственного нарушения обмена веществ — глутаровой ацидурии I типа. На примере клинического случая проиллюстрирована сложность диагностического поиска и особенности лечения данного заболевания. Также сделан акцент на необходимости настороженности клиницистов для своевременного выявления потенциально курабельных орфанных заболеваний нервной системы.

**Ключевые слова:** глутаровая ацидурия, судорожные припадки, глутарил-кофермент-А дегидрогеназа.

У клінічній практиці спеціаліст зустрічається з різноманітними захворюваннями, багато з яких потребують значних знань, часу і досвіду для встановлення вірного діагнозу та призначення лікування. Назва даної статі обрана не випадково, адже хвороба, про яку буде йти мова нижче, належить до орфанних (рідкісних), однак добре лікується, за умови своєчасної діагностики та лікування.

Протягом останніх років відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» активно працює над проблемами діагностики та лікуванням орфанних захворювань. Майже 75% таких захворювань проявляються в ранньому дитячому віці, а 30% пацієнтів помирає до 5-річного віку [29]. У більшості випадків діагноз «орфанне захворювання» викликає у фахівців неприємні роздуми та песимістичні очікування щодо подальшого перебігу патології.

Проте існують орфанні захворювання, за яких не слід квапитися виносити пацієнту невтішний вирок. Значна група таких розладів є добре курабельною за умови вчасно встановленого діагнозу. Наприклад, порушення обмі-

ну амінокислот — фенілкетонурія внесена до групи неонатального скринінгу, завдяки цьому вдалося значно скоротити поширеність її важких форм. При вчасно встановленому діагнозі та адекватному лікуванні, у тому числі дотримання дієти, клінічні прояви фенілкетонурії можуть бути зведені до мінімуму. До потенційно курабельних вроджених порушень метаболізму належать деякі лізозомальні хвороби накопичення (хвороби Гоше та Німана—Піка), мітохондріальні захворювання (синдром MELAS), порушення обміну холестеролу (синдром Сміта—Лемлі—Опіца), вітамінів (дефіцит біотинідази, піродоксинзалежні судоми), металів (хвороба Вільсона) та багато інших.

У даній публікації наведено власний досвід діагностики орфанного захворювання з групи порушення обміну амінокислот — глутарової ацидурії I типу (ГА1), а також сучасні дані світової літератури стосовно даної патології.

Глутарова ацидурія I типу виникає внаслідок мутацій у гені, що кодує фермент глутарил-кофермент-А дегідрогеназу (GCDH), який відноситься до мітохондріальних ацил-СоА дегідрогеназ і каталізує реакцію окиснення та декарбоксілювання глутарил-СоА до кротоїл-СоА та вуглекислого газу. Кофер-

ментом GCDH виступає рибофлавін [9]. Описано дві характерні для цього захворювання мутації GCDH гену, які охоплюють 11 екзонів на 19p13.2 хромосомі [14]. Найбільш поширеною мутацією в європейській популяції є pArg402Trp [37]. Висока тканнна активність GCDH виявлена в печінковій, нирковій (проксимальні каналці, інтерстицій) та нервовій тканинах (нейрони та олігодендроцити) [36]. У дослідженні Braissant et al. виявлена підвищена активність GCDH при дозріванні та диференціюванні нейронів головного мозку в щурів [6]. Дане дослідження пояснює органоспецифічність і вікозалежність проявів дефіциту GCDH.

Глутарил-кофермент-А дегідрогеназа є ключовим ферментом, що бере участь у катаболізмі амінокислот L-триптофану, L-лізину та гідроксилізину. GCDH є рибофлавінзалежним ферментом, що каталізує дегідрогенування глутарил-коферменту А до глутаконіл-коферменту, а в подальшому — до кротоніл-коферменту А. При ГА1 відбувається накопичення в організмі обох кінцевих продуктів метаболізму, що супроводжується аномальною секрецією з сечею глутарової та гідроксиглутарової кислоти. Накопичений глутарил-кофермент А естерифікується з карнітином до глутарикарнітину, вміст якого виявляється при тандемній мас-спектрометрії (ТМС), що є облігатним діагностичним критерієм захворювання та використовується в неонатальному скринінгу ГА1. Точний діагноз можна встановити шляхом генетичного аналізу гену GCDH у фібробластах та лейкоцитах, проте кореляція між залишковою активністю GCDH і клінічним фенотипом виражена незначно. Пренатальна діагностика можлива шляхом визначення концентрації глутарової кислоти в амніотичній рідині або активності GCDH у культурі амніотичних клітин [21].

Патофізіологічні зрушення зумовлені ексайтотоксичністю, що виникає при накопиченні глутарової та 3-гідрокси-глутарової кислот, і за своїм механізмом впливу на клітини головного мозку схожа з ексайтотоксичністю глутамату. До патологічного процесу можуть залучатися NMDA рецептори, що призводить до загибелі клітин шляхом апоптозу. Крім того, дані патофізіологічні зрушення можуть призводити до порушення балансу нейромедіаторів шляхом їх дисбалансу на користь збуджуючих (глутамату) та інгібування глутаматдекарбоксілази, що зумовлює дефіцит ГАМК. Інший

можливий патогенетичний механізм реалізується шляхом підвищення розпаду триптофану кінуреніновим шляхом, що призводить до накопичення квінолінової кислоти. Квінолінова кислота є нейротоксичною і має антагоністичний вплив на NMDA рецептори [1].

Глутарова ацидурия, або ацидемія, I типу вперше описана у 1975 р. Гудманом С., тоді ж встановлена роль дефіциту GCDH, як незмінного ферменту для катаболізму лізину, триптофану та гідроксилізину [13].

Під час мета-аналізу Bjugstad et al. знайдено 42 публікації, присвячені ГА1, в яких повідомлялося про 115 пацієнтів. Аналіз праць показав, що вік початку проявів ГА1 корелює з тяжкістю рухових порушень та загальним клінічним результатом. Також у пацієнтів із ГА1 дегенерація базальних гангліїв, збільшення лікворних просторів та аномалії білої речовини свідчать про гірший прогноз [3]. Найбільше праць, присвячених вивченню ГА1, належать Kolker S., станом на 2006 р. описано 279 клінічних випадків із різним перебігом. У 2007 р. розроблено рекомендації з діагностики та лікування ГА1 [19, 20]. Останній перегляд рекомендацій проведено у 2017 р. [5].

За останніми рекомендаціями, клінічним критеріям ГА1 відповідають діти з непрогресуючими екстрапірамідними порушеннями та дефіцитом GCDH, а також діти з біохімічними змінами, але без клінічних проявів ГА1. На сьогодні у світі описано близько 500 пацієнтів із ГА1. Відповідно до проведених досліджень, ГА1 є одним із поширених метаболічних захворювань новонароджених, що проявляються прогресуючими чи непрогресуючими екстрапірамідними порушеннями. Розвиток ТМС на сьогоднішній день дає змогу діагностувати ГА1 до маніфестації клінічних проявів та проводити вчасну корекцію [5].

Завдяки проведеному скринінговому дослідженню встановлено, що поширеність ГА1 становить 1 на 100 000 новонароджених [26]. Проте в деяких етнічних популяціях частота даного захворювання значно вища. До них відносяться спільнота Амишів (США, Пенсільванія), індіанці Оґі-Стеє (Канада, Онтаріо), Ламбі (США, Північна Кароліна), ірландські мандрівники (Ірландія) та індіго (ПАР) — серед цих народностей середня частота поширеності ГА1 становить 1 : 250–300 осіб.

Перші клінічні прояви ГА1 у вигляді розширення лікворних просторів, особливо в ділянці сільвієвої щілини з гіпоплазією скро-

невих доль головного мозку, можна виявити пренатально, починаючи з останнього триместру вагітності [25].

Клінічні прояви протягом перших місяців після народження відсутні, хоча в деяких випадках описані незначні прояви гіпотонії та підвищена нервово-рефлекторна збудливість, мінімальна затримка психомоторного розвитку [19]. Макроцефалія, яка виявляється від народження або протягом перших місяців життя і виникає внаслідок розширення зовнішніх і внутрішніх лікворних просторів, є важливим діагностичним критерієм. У типових випадках гостра неврологічна симптоматика, яка нагадує прояви гострого енцефаліту, розвивається у 65–95% пацієнтів, в яких вчасно не виявлене захворювання протягом перших двох років життя, і проявляється сонливістю, гіпотонією, неможливістю утримувати голову, опістотонусом, гримасами на обличчі, ригідністю та вираженою дистонією [17, 20]. Судомні напади при енцефалітоподібному кризі, що інколи сприймаються як епілептичні, є проявами дистонічних спазмів [7]. Проте можливий розвиток при ГА1 епілептичних нападів, які є резистентними до антиепілептичної терапії і ускладнюють перебіг основного захворювання [27]. Описані випадки розвитку акінетико-ригідного синдрому в дітей унаслідок енцефалітоподібного кризу при ГА1 [12]. Найстарший вік, при якому описаний неврологічний енцефалітоподібний криз у дітей з ГА1, становив 70 місяців [31]. Описані випадки, коли ГА1 перебігала без розвитку енцефалітоподібних кризів, проте була наявна прогресуюча неврологічна симптоматика [23]. В осіб із субклінічним перебігом ГА1 унаслідок залишкової активності GCDH описаний розвиток у дорослому віці хронічної ниркової недостатності та периферичної поліневропатії [18, 22].

Відновлення стану після кризу зазвичай повільне та неповне зі збереженням залишкових проявів дистонії та/або хореоатетодних гіперкінезів, тоді як ментальний розвиток не порушений або незначно знижений. Після проявів неврологічної симптоматики клінічна картина гострої та хронічної форм залишається подібною. У період інтеркурентних інфекцій або травм перебіг захворювання може супроводжуватися епізодами коми, судомних нападів, кетозом, гіпоглікемією та симптоматикою, що нагадує синдром Рея. Ризик енцефалітоподібних кризів зберігається до трирічного віку [4].

Попередній діагноз ГА1 можна встановити після визначення рівня органічних кислот у сечі [2]. ГА1 відрізняють від інших ацидуриї наявністю в сечі підвищеного вмісту 3-гідроксиглутарової кислоти. Виявлення в крові підвищеного рівня глутарилкарнітину шляхом ТМС використовується у новонароджених як скринінговий метод діагностики ГА1 [26]. У деяких дослідженнях показано невисокий рівень глутарилкарнітину в крові, проте високий рівень глутарової та гідроксиглутарової кислот [11, 17]. Тому для підвищення діагностичної чутливості та специфічності при скринінгу ГА1 у дітей з підвищеним глутарилкарнітином крові визначають глутарилкарнітин сечі та його співвідношення [2, 32]. Але, незважаючи на всі біохімічні критерії діагностики, основним діагностичним тестом для підтвердження ГА1 на сьогодні є генетичне дослідження мутантного гену GCDH у дітей з позитивними результатами ТМС.

Під час проведення ЕЕГ патологічні зміни, як правило, відсутні, за винятком гострих енцефалітоподібних кризів, коли можливі неспецифічні порушення коркової ритміки. Склад спинномозкової рідини при ГА1 не порушений [1].

На КТ та МРТ головного мозку у 75% дітей від народження виявляються прояви прогресуючого ураження нервової системи. Найбільш частою МР-ознакою в пацієнтів із ГА1, яких лікували до появи маніфестних проявів, є розширення сільвієвої щілини, затримка її розвитку (оперкулізації), затримка мієлінізації великих півкуль, зміна сигналу від білої кулі та поява псевдокіст. Незначне розширення зовнішніх лікворних просторів найбільш виражене в скроневих відділах унаслідок гіпоплазії скроневої долі з обох сторін. Затримка мієлінізації відмічається у всіх дітей до маніфестації захворювання [16]. Патогномонічною ознакою ГА1, яка визначається за допомогою МРТ головного мозку, є значне розширення сільвієвої щілини та лікворних просторів навколо лобних ділянок, які за формою нагадують крило кажана («Batwings dilatation» of sylvian fissures), одночасно з ознаками уражень базальних гангліїв [33].

Досить часто виникають гострі та хронічні субдуральні гематоми, що інколи сприймаються як прояви «shaken baby syndrome», тобто синдрому струшування дитини, який часто виникає при жорсткому ставленні до дитини [34]. Розвиток гострої субдуральної гематоми може виникнути в дитини з ГА1 при мінімаль-



ній травмі голови як загрозове життю ускладнення [35]. У дітей з маніфестними клінічними проявами більш виражена лобно-скронева атрофія, яка може імітувати білатеральні кісти павутинної оболонки. Найбільше при ГА1 уражаються базальні ганглії. При МРТ відмічається ураження стріатума, як ізольоване, так і в поєднанні з ураженням хвостатого ядра. Активна загибель нейронів неостріатума, яка поширюється в дорсовентральному напрямку, спостерігається при енцефалітоподібному кризі [10]. Іншими проявами можуть бути прояви ураження блідого шару та таламуса, зубчастого ядра, медіальної петлі та чорної субстанції [15].

Основні принципи терапії ГА1 не відрізняються в дітей, яким розпочинають лікування до клінічної маніфестації та після енцефалітоподібного кризу. Основним у лікуванні є обмежене надходження в організм дитини амінокислоти лізину та триптофану. Для цього створені спеціальні лікувальні суміші, доступні в більшості країн СНГ, але, на жаль, відсутні в Україні. Ці суміші для грудного вигодовування необхідні для повноцінного харчування і є дороговартісними, тому їх слід затвердити як гарантовані на державному рівні. До таких сумішей відносять Глутаридон (торгової марки Nutricia) та Нутріген (компанії Нутрітек). Важливим лікувальним заходом є достатнє надходження карнітину, необхідного для зв'язування глутарової та гідроксиглутарової кислот, до глутарилканітину. Для цього рекомендоване щоденне введення карнітину в добовій дозі 100 мг/кг/добу до 6 років та 50 мг/кг після 6 років. І останній важливий компонент — це попередження катаболічних кризів [5, 22]. При виникненні енцефалітоподібного кризу рекомендоване екстрене внутрішньовенне введення розчинів глюкози з інсуліном для швидкого зниження катаболізму амінокислот та жирних кислот. У дослідженнях на лабораторних тваринах показано, що додаткове введення до раціону харчування аргініну має кращий ефект за обмеження надходження лізину. Даний ефект досягається внаслідок того, що аргінін та лізин є конкурентними амінокислотами, які зв'язуються з катіонним транспортним білком (CAT 1) для проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [30]. Дослідження, проведене серед спільноти Амишів (США), показало, що в дітей, в яких діагностована скринінговим методом ГА1, призначена суміш, збіднена на лізин та збагачена аргініном, мала кращий ефект при пов-

торному аналізі крові шляхом ТМС, порівняно з низьким надходженням аргініну [15]. На сьогоднішній день немає чітких рекомендацій щодо застосування аргініну при ГА1 [5].

Введення в дієту рибофлавіну як кофактора GCDH у дозі 100–200 мг/добу є поширеним додатковим методом лікування, проте дуже незначна кількість пацієнтів із ГА1 є чутливими до даної терапії [8].

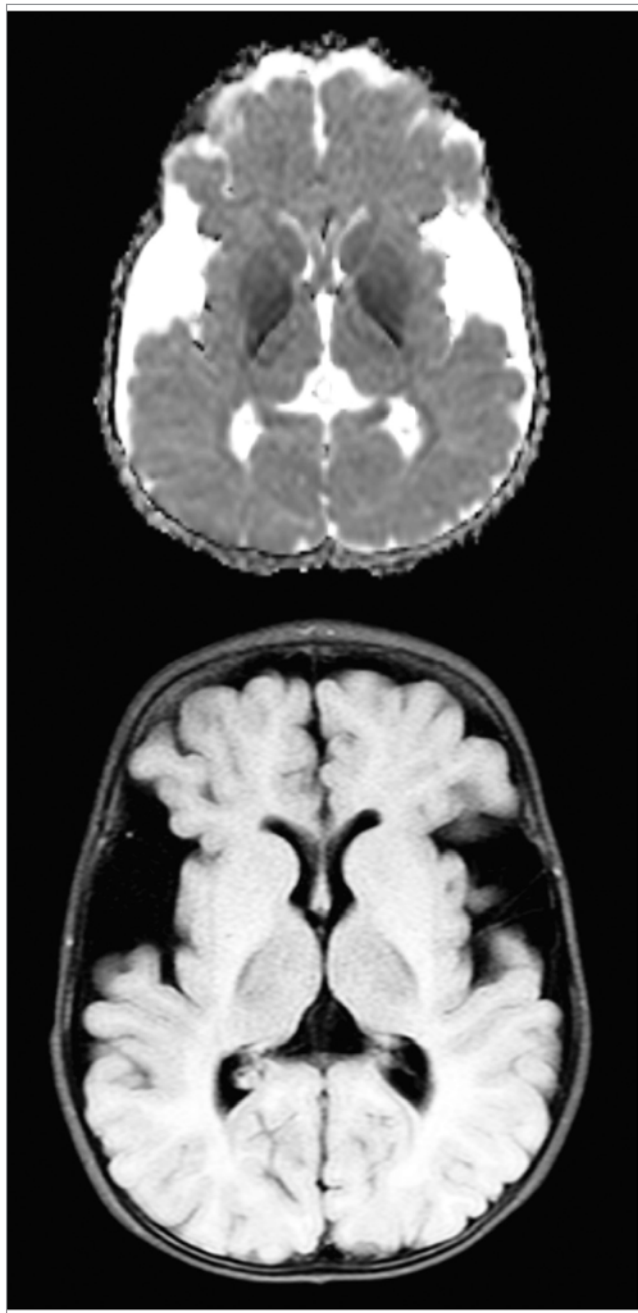
Для лікування ускладнень при невчасно встановленому діагнозі ГА1 та виникненні уражень базальних гангліїв із розвитком дистонічних атак використовують баклофен (орально або інтратекально) та бензодіазепіни (клоназепам або діазепам) для зниження м'язового тонуусу [24].

За даними німецьких дослідників, які провели аналіз 15-річного міжнародного дослідження за скринінгом ГА1, встановлено, що неонатальний скринінг із використанням ТМС виявився високоефективним та економічно обґрунтованим, а саме фінансова користь становила близько 30 тис. євро на 100 тис. новонароджених, що підлягали скринінгу [28]. Історія початку програми за скринінгом почалася в 1990 р. як пілотне дослідження необхідності скринінгу такого рідкісного захворювання. Завдяки ТМС проведено скринінг в Австралії, Німеччині, Японії, США, Тайвані та Іспанії, виявлено 116 хворих і отримано 85% позитивного результату від своєчасно призначеного лікування у вигляді відсутності розвитку клінічних проявів захворювання, виявлені діти у подальшому розвивалися відповідно до віку [17, 28].

З аналізу власного клінічного випадку та літературних даних можна стверджувати, що рання діагностика ГА1 набагато ефективніша, порівняно з лікуванням неврологічних проявів і віддалених наслідків. З проблемою наслідків енцефалітоподібного кризу в дитини з ГА1 ми стикнулися на власному досвіді і хочемо навести приклад з практики.

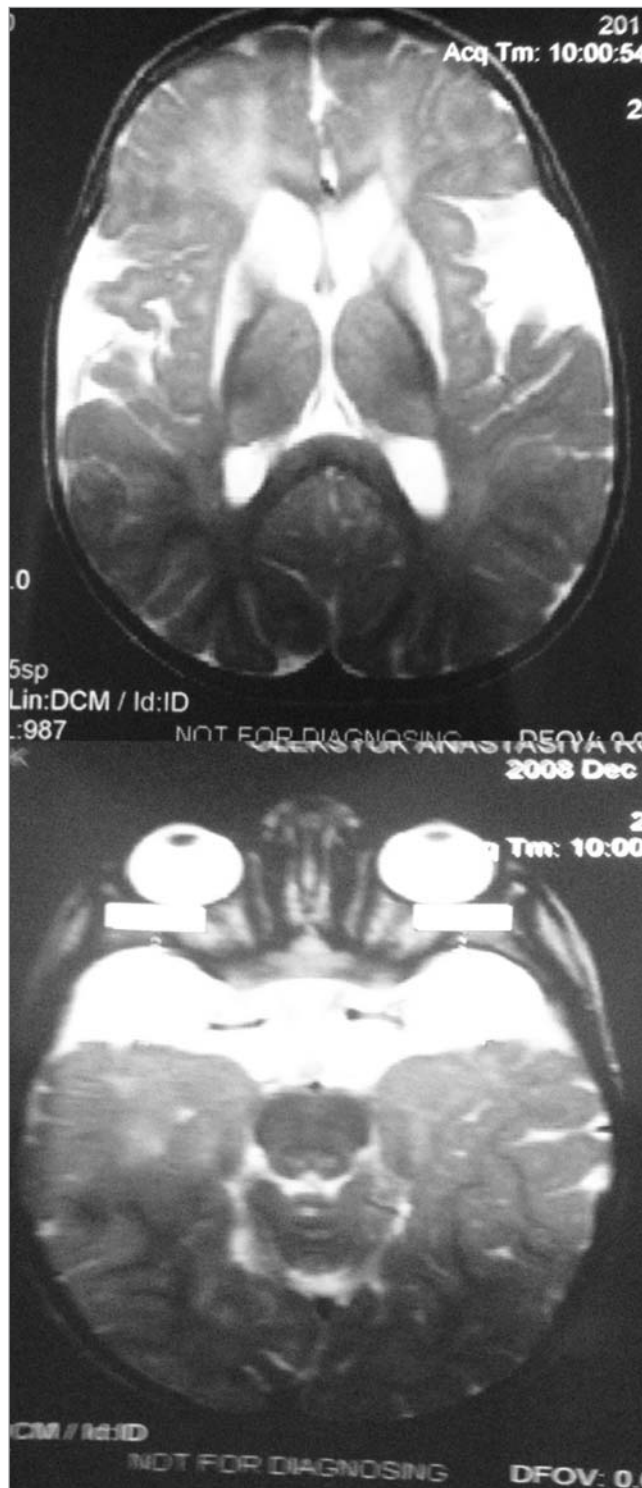
**Клінічний випадок.** Хлопчик М., 7 міс., госпіталізований до відділення дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» зі скаргами матері на затримку стато-кінетичного розвитку, передмовленневого розвитку, тонічні судоми.

З анамнезу (зі слів батьків) встановлено, що до 4–5-місячного віку дитина розвивалася згідно з віковими нормами, брала іграшки в руки, «гулила». У 3 місяці хлопчик почав утримувати голову. У 6 місяців підвищилася температура тіла, яка ускладнилася порушенням свідомості,



**Рис. 1.** МРТ головного мозку хлопчика 7 міс. з глутаровою ацидуриєю тип 1. На представлених зображеннях — виражене двобічне розширення сільвієвих щілин та розширення субарахноїдальних просторів над скроневими ділянками, які формують типовий симптом «крила кажана», а також двобічні симетричні вогнища підвищеного МР-сигналу від хвостатих ядер (аксіальні зрізи у режимі T2 та T1)

тонічними судомами, блюванням. Невідкладна допомога була надана бригадою швидкої допомоги у вигляді в/м введення розчину діазепаму, після чого дитина заснула. Після сну в дитини виникло тонічне напруження в кінцівках за типом опістотонусу. У подальшому періодично виникали тонічні напруження в кінцівках із девіацією голови. Дитина стала неспокійною, втратила навички, перестала



**Рис. 2.** МРТ сібса (виконана у віці 3 роки) з недиференційованим нейродегенеративним захворюванням (susp. глутарова ацидурія 1). Відмічається ідентична рис. 1 МР-картина з наявністю симптому «крила кажана» в поєднанні з двобічним симетричним ураженням базальних ядер (аксіальні зрізи в режимі T2)

«гулити», гратися, сидати, перевертатися. Запідозрено енцефаліт.

Піл час МРТ головного мозку виявлено МР-ознаки гіпоплазії лобних та скроневих долів, вогнищ зміненого МР-сигналу в базальних ядрах, із гідроцефалією *ex vacuo* (рис. 1).

Хлопчик проходив стаціонарне лікування за місцем проживання, виписаний з діагнозом «Лейкодистрофія, інфантильна форма, прогресуючий перебіг. Гепатит неясного генезу, затримка стато-кінетичного та психо-мовленевого розвитку. Рекомендовано дообстеження в клініці «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Дитина народилася від другої вагітності, яка перебігала без особливостей, фізіологічних термінових пологів, із масою тіла 3520 г, довжина тіла становила 52 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/9 балів. В 1 місяць спостерігалася з приводу гідроцефального синдрому (розширення зовнішніх лікворних просторів за даними НСГ), отримувала діакарб та аспаркам.

Від I вагітності у родині зростає донька віком 9 років, яка перебуває під наглядом невролога з приводу неврологічної патології зі встановленим діагнозом «Наслідки нейроінфекції у формі спастичного тетрапарезу та тяжкої затримки психомоторного розвитку». У старшої дитини, за даними МРТ головного мозку (у віці 3 роки), виявлено підвищення МР-сигналу від головок хвостатих ядер та лушпини, з незаниманим зменшенням їх об'єму. У білій речовині лобних та тім'яних ділянок виявлено поширені ділянки гліозу, а також поодинокі фокуси гліозу субкортикально. Розширення передніх рогів бічних шлуночків. Виразне розширення субарахноїдальних просторів у середніх черепних ямках, розширення сільвієвих щілин на фоні гіпотрофії скроневи часток. Враховуючи підвищення сигналу у ділянці ніжок мозку, яке нагадувало симптом «великої панди», радіологи запідозрили нейродегенеративне захворювання (хвороба Вільсона?, хвороба Гентінгтона?) (рис. 2).

На момент госпіталізації в соматичному статусі виявлені ознаки білково-енергетичної недостатності II–III ст., шкірні покриви з гемангіомами в ділянці лівої верхньої повіки, бліді. Слизова зіву рожева. Високе готичне піднебіння. Тони серця звучні, ритмічні. Над легенями пуерильне дихання, провідні хрипи. Живіт м'який, не болісний, доступний пальпації. Фізіологічні відправлення не порушені.

У неврологічному статусі — дитина в свідомості, плаче, не реагує на звернення, часто зригує, відмічається вимушена поза у формі опістотонусу з поворотом голови вліво. Голову не утримує, не перевертається. Окружність голови — 47 см, окружність грудної клітки — 45 см, ВТ — 2,5x2,5 см, не напружене, напруже-

AC C5DC	0	0.45	3.189
AC C5OH	0	0.85	0.181
AC C6	0	0.35	0.069
AC C6DC	0	0.85	0.069
AC C6OH	0	0.26	0.045
AC C8	0	0.45	0.076
AC C8:1	0	0.5	0.133
AC C8DC	0	0.4	0.046
OA ShtAc	0.11	2	0.95
Ratio (C14+C14:1+C16:1):C0	0	0.04	0.003
Ratio C0:(C16+C18)	7.4	145	39.428
Ratio C14:1:C12:1	0	7	0.788
Ratio C14:1:C16	0	0.7	0.09
Ratio C14:1:C2	0	0.03	0.002
Ratio C3:C0	0	0.165	0.028
Ratio C3:C2	0	0.31	0.036
Ratio C3:Met	0	0.45	0.028
Ratio HADHA	0	0.03	0.001
Ratio MCAD	0	1.3	0.194
Ratio Phe:Tyr	0.25	6.5	0.603

Рис. 3. Результати ТМС дитини з ГА1. Підвищення концентрації глутарилкарнітину більше ніж у 7 разів

ність потиличних м'язів. Очні щілини симетричні, зіничні рефлекси ослаблені, симетричні. Верхні кінцівки у флексорному гіпертонусі (4 бали за шкалою Ашворта), нижні — у екстензорному гіпертонусі (понад 3 бали за шкалою Ашворта), глибокі сухожилкові рефлекси пожвавлені з розширенням рефлексогенних зон, D=S. Чутливість збережена.

За результатами обстеження: загальний аналіз крові — без патологічних змін, біохімічний аналіз крові — без патологічних змін; дитині проведено ТМС крові — виявлене підвищення концентрації глутарилкарнітину більше ніж у 7 разів, що може свідчити про ГА1.

За даними ЕЕГ моніторингу: виражені дифузні неспецифічні зміни біоелектричної активності головного мозку, уповільнення основної активності. Реакція на аферентні подразники знижена. Вогнищеві, епілептиформні зміни не виявлені.

Для оцінки специфічних змін головного мозку, зокрема, на наявність гіпоплазії лобних та скроневи долів, локалізацію вогнищ зміненого МР сигналу в головному мозку, дитина була консультована нейрорадіологами, які підтвердили спадкове нейрометаболічне дегенеративне захворювання з групи ацидемій.

Консультація медичного генетика: з огляду на дані клінічних проявів, МР-ознаки та дані ТМС, у дитини встановлено ГА1.

Дитині відразу призначено левокарнітин у дозі 100 мг/кг/добу, рибофлавін у дозі 100 мг/добу та рекомендовано лікувальну суміш. Найбільшою проблемою для батьків стала відсутність суміші на ринку України та її замовлення із закордону, що збільшувало її вартість. З початку лікування стан дитини стабілізувався, дитина почала їсти, менше зригувати, зменшилася сила і частота дистонічних атак. Сон залишався неспокійним.



Через місяць від початку лікування стан дитини ускладнився через розвиток вірусної інфекції, катаральних проявів із гіпертермією, приєднанням вторинної інфекції з розвитком двосторонньої пневмонії. На тлі даного ускладнення в дитини різко виникли набряки, діагностовано гіпопротеїнемію (рівень загального білку крові знизився до 39 г/л). Оскільки дитина отримувала низькобілкову лікувальну суміш, виникла необхідність парентерального введення розчину альбуміну для стабілізації рівня білку плазми. Стан дитини стабілізувався, але на тлі частих дистонічних атак приєднались міоклонічні пароксизми в кінцівках, був призначений антиепілептичний препарат (леветирацетам), а для зменшення м'язового тону — діазепіни.

### Висновки

У наведеному вище клінічному випадку нас найбільше вражає той біль і страждання, яких зазнала родина нашого пацієнта з ГА1. Адже старшій дитині із захворюванням нервової системи після багатьох років поневір'янь так і не встановлений вірний діагноз. Ми маємо справу саме з тим випадком, коли своєчасний діагноз є вирішальним для правильного лікування і подальшого генетичного консультування дитини. У випадку своєчасного встановлення діагнозу старшій дитині, можна було б значно поліпшити якість її життя, а також обстежити молодшого хлопчика на наявність ГА1 ще в пренатальному та ранньому неонатальному періоді. Слід акцентувати увагу на таких проблемах:

1. Низька доступність методу ТМС, що має вирішальне значення для діагностики ацидури. Діагностика проводиться у приватних лабораторіях та є достатньо дорогою. Необхідно зазначити, що батьки описаної родини від-

мовилися від проведення ТМС старшій дитині у зв'язку з нестачею коштів.

2. Відсутність неонатального скринінгу. У більшості країн ГА1 входить у неонатальний скринінг, а його проведення оцінено як високоекономічне.

3. Пренатальна або рання неонатальна діагностика має обов'язково проводитися у дітей з інтранатально виявленими методом УЗД макроцефалією, розширенням сільвієвої щілини та гіпоплазією лобно-скроневих доль шляхом ТМС амніотичної рідини або крові новонароджених.

3. У зв'язку з відсутністю на ринку України необхідних сумішей для замісного харчування дітей з ГА1 батьки змушені купувати суміш власним коштом, замовляючи її за кордоном.

У попередніх публікаціях ми неодноразово наголошували на необхідності широкої просвітницької діяльності серед фахівців педіатричного профілю щодо проблем орфанних захворювань. Більшість із цих захворювань у дітей перебігає під клінічними «масками» інших захворювань нервової системи, таких як церебральний параліч, епілепсії або розлади аутистичного спектра. Слід звертати увагу насамперед на тих дітей, у яких відмічається прогресування захворювання неврологічної патології або її атиповий перебіг. Клініцисти мають бути налаштовані на своєчасне виявлення орфанних захворювань, оскільки багато з цих захворювань потенційно корабельні, а ранній початок їх лікування може значно поліпшити стан хворих і попередити формування тяжких неврологічних ускладнень. Слід розробити алгоритми діагностики та лікування найбільш поширених курабельних орфанних захворювань у дітей (подібні алгоритми вже існують у деяких сусідніх країнах).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

1. Aicardi J. (2009). Diseases of the nervous system in childhood. 3-rd edition. MacKeith Press: 298–300.
2. Al-Dirbashi OY, Kolker S et al. (2011). Diagnosis of glutaric aciduria type I by measuring 3-hydroxyglutaric acid in dried urine spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis. 34 (1): 173–80.
3. Bjugstad KB, Goodman SL et al. (2000). Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric aciduria type I. J Pediatr. 137: 681–6.
4. Boy N, Heringer J et al. (2015). A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type I. Orphanet J Rare Dis. 10 (1): 163.
5. Boy N, Muhlhausen C et al. (2017). Proposed recommendations for diagnosis and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 40 (1): 75–101.
6. Braissant O, Jafari P et al. (2017). Immunolocalization of glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH) in adult and embryonic rat brain and peripheral tissues. Neuroscience. 343: 355–63.
7. Cerisola A, Campistol J et al. (2009). Seizures versus dystonia in encephalopathic crisis of glutaric aciduria type I. Pediatr Neurol. 40 (6): 426–31.
8. Chalmers RA, Bain MD et al. (2006). Riboflavin-responsive glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab. 88: 29–37.
9. Fu Z, Wang M et al. (2004). Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural



- bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry*. 43 (30): 9674–84.
10. Funk CB, Prasad AN et al. (2005). Neuropathological, biochemical and molecular findings in glutaric academia type I cohort. *Brain J Neurol*. 128: 711–722.
  11. Gallagher RC, Cowan TM et al. (2005). Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: Retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metab*. 86 (3): 417–20.
  12. Gitiaux C, Rose E et al. (2008). Spectrum of movement disorders associated with glutaric aciduria type I: A study of 16 patients. *Mov Disord*. 23 (16): 2392–7.
  13. Goodman SI et al. (1975). Glutaric aciduria: a new disorder of amino acid methabolism. *Biochem Med*. 12: 12–21.
  14. Greenberg CR, Duncan AM et al. (1994). Assignment of human glytaryl-CoA dehydrogenase gene (GCDH) to the short arm of chromosome 19(19p13.2) by in situ hybridization and somatic cell hybrid analysis. *Genomics*. 21: 289–90.
  15. Harting I, Boy N et al. (2015). H-HRS in glutaric aciduria type 1: impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inherit Metab Dis*. 38 (5): 829–38.
  16. Harting I, Neumaier-Probst E et al. (2009). Dynamic changes of striatal and extra-striatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain*. 132 (7): 1764–82.
  17. Heringer J, Boy SP et al. (2010). Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol*. 68 (5): 743–52.
  18. Herscovitz M, Goldsher D et al. (2013). Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy an adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology*. 81 (9): 849–50.
  19. Kolker S, Christensen E et al. (2007). Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis*. 30 (1): 5–12.
  20. Kolker S, Garbade SF et al. (2006). Natural history, outcome and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 59 (6): 840–7.
  21. Kolker S, Koeller DM et al. (2004). Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol*. 55 (1): 7–12.
  22. Kolker S, Valayannopoulos V et al. (2015, Nov). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2. The evolving clinical phenotype. *J Inher Metab Dis*. 38(6): 1059–74.
  23. Kulkens S, Harting L et al. (2005). Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology*. 64: 2142–4.
  24. Kyllerman M, Skjeldal O et al. (2004). Long-term follow up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type I. *Eur J Pediatr Neurol*. 8 (3): 121–9.
  25. Lin SK et al. (2005). Novel mutations and prenatal sonographic findings of glutaric aciduria (type I) in two Taiwanese families. *Prenat Diagn*. 2005. 22 (8): 725–9.
  26. Linder M, Kolker S et al. (2004). Neonatal screening for glutaryl-coA dehydrogenase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis*. 27, 851–859.
  27. McClland VM, Bakalinova DB et al. (2009). Glutaric aciduria type I presenting with epilepsy. *Dev Med Child*. 30 (5): 231–39.
  28. Pfeil J, Listl S et al. (2013). Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type I: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 8 (1): 167.
  29. Rare Diseases UK. Key Statistics from the RDUK Report 'Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families'. Available at: <http://raredisease.org.uk/index.htm>.
  30. Sauer SW, Opp S et al. (2011). Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain*. 34: 157–70.
  31. Strauss KA, Puffenberger C et al. (2003). Type I glutaric aciduria, part I: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet*. 121: 38–52.
  32. Tortorelli S, Hahn SH et al. (2005). The urinary excretion of glutaryl-carnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab*. 84: 137–43.
  33. Twomey EL et al. (2003, Dec.). Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol*. 33 (12): 823–30.
  34. Vester ME, Bilo RA et al. (2015). Subdural hematomas: glutaric aciduria type I or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol*. 11 (3): 405–15.
  35. Zielonka M, Braun K et al. (2015). Severe acute subdural hemorrhage in patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: a case report. *J Child Neurol*. 30 (8): 1065–9.
  36. Zinnati WJ, Lazovic J et al. (2007). Mechanism of age-dependent susceptibility and novel treatment strategy in glutaric aciduria type I. *J Clin Invest*. 117 (11): 3258–70.
  37. Zschocke J, Quak E et al. (2000). Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet*. 37: 177–81.

#### Сведения об авторах:

**Кирилова Людмила Григорьевна** — д.мед.н., научный руководитель отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

**Юзва Александр Александрович** — н.с. отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Мирошников Александр Александрович** — н.с. отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Михайлец Л.П.** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 23.09.2017 г.

УДК 616.24+613.95

О.Л. Цимбаліста, З.В. Вовк

**Ятрогенна патологія легень (лекція)**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):133-139; doi 10.15574/PP.2018.73.133

У лекції наведено визначення поняття «ятрогенна патологія легень», проаналізовано фактори ризику її розвитку, описано реакцію легеневої тканини та вплив токсичних речовин. Остання є стереотипною і полягає насамперед у розвитку шунто-дифузійної дихальної недостатності. Мішенню для медикаментозної токсичності є усі структури бронхолегеневої системи. Дано характеристику ятрогенного ураження легень залежно від лікування окремими медикаментами. Висвітлено найбільш часті клінічні форми ятрогенної патології легень (легеневі медикаментозні еозинофілії, інтерстиційний пневмоніт, медикаментозні васкуліти, бронхіальна астма, облітеруючий бронхіт, набряк легень, вовчаковоподібний синдром).

**Ключові слова:** ятрогенна патологія легень, клініка, діагностика, терапія.

**Iatrogenic lung disease (lecture)**

O.L. Tsybalista, Z.V. Vovk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The lecture presents the definition of the concept of iatrogenic lung disease, the analysis of risk factors for its development, the response of pulmonary tissue and the effect of toxic substances. The response is stereotyped and consists primarily in the development of parenchymal respiratory failure. All structures of the bronchopulmonary system serve as the targets for drug toxicity. The characteristics of iatrogenic lung injury depending on treatment with certain drugs is presented. The most common clinical forms of iatrogenic lung disease (drug-induced eosinophilic lung disease, interstitial pneumonitis, drug-induced vasculitis, bronchial asthma, obliterating bronchitis, pulmonary edema, lupus-like syndrome) are characterized.

**Key words:** iatrogenic lung disease, clinic, diagnosis, therapy.

**Ятрогенная патология легких (лекция)**

O.L. Tsybalista, Z.V. Vovk

ГВУУ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

В лекції представлено определение термина «ятрогенная патология легких», проанализированы факторы риска ее развития, описана реакция легочной ткани на влияние токсических веществ. Последняя является стереотипной и заключается, прежде всего, в развитии шунто-дифузионной дыхательной недостаточности. Мишенью для медикаментозной токсичности являются все структуры бронхолегочной системы. Дана характеристика ятрогенного поражения легких в зависимости от лечения отдельными медикаментами. Освещены наиболее частые клинические формы ятрогенной патологии легких (легочные медикаментозные эозинофилии, интерстициальный пневмонит, медикаментозные васкулопатии, бронхиальная астма, облитерирующий бронхиолит, отек легких, волчаночноподобный синдром).

**Ключевые слова:** ятрогенная патология легких, клиника, диагностика, терапия.

Вперше ризик розвитку і прогресування різних захворювань унаслідок використання лікарських препаратів (ЛП) науково обґрунтований Е.М. Тарєєвим. У розробленій ним концепції медикаментозної хвороби акцентується увага на участі механізмів, пов'язаних із небажаними наслідками медикаментозної терапії, в прогресуванні основного захворювання [4, 5].

*Ятрогенна патологія легень (ЯПЛ)* — різноманітна група клініко-морфологічних варіантів пошкодження бронхолегеневої системи (паренхіми, інтерстицію) унаслідок впливу ЛП у терапевтичних дозах. Ятрогенний вплив ЛП проявляється різноманітними патологічними станами, які різняться за патогенезом і є неспецифічними. У поняття медикаментозної хвороби не входять патологічні процеси, які розвиваються внаслідок передозування ЛП або помилкового прийому іншого препарату [2, 3, 8, 12]. На даний час понад 500 ЛП можуть зумовити розвиток ЯПЛ [1, 9].

Важливість проблеми ятрогенних захворювань підтверджується тим, що 25% госпіталіза-

цій у країнах Європи зумовлені прийомом медикаментів. При цьому частка уражень легень на тлі медикаментозного лікування становить 10% усіх ятрогеній. Патологія легень, зумовлена ЛП, у загальній структурі негоспітальних захворювань складає майже 5%, а серед госпіталізованих — 15% [12, 15].

*Фактори ризику ятрогенної патології легень*

— Спадкова схильність.

— Генетичні фактори пневмотоксичності: коливання експресії легневих ензимів цитохрому Р 450 (2С, 19, 2Дв) зі зниженням їх активності зумовлюють пневмотоксичність ЛП. Має значення генетичний поліморфізм інозит-трифосфат гідрофосфатази (ІТРА) у розвитку ЯПЛ на тлі лікування цитостатиками.

— Великий об'єм мікроциркуляторного русла легень, активна їх участь у метаболізмі азотовмісних сполук.

— Здатність до накопичення потенційно-пневмотоксичних ЛП у легеневій тканині.

— Вік (діти перших трьох років життя, особливо новонароджені), стать (жінки), особливо гормональний дисбаланс у різні вікові періоди,

і структура захворювань, які визначають необхідність лікування пневмотоксичними препаратами.

– Куріння (пасивне і активне): під впливом сполук, що входять до складу тютюнового диму, посилюється продукція вільних радикалів і активація макрофагів. Останні є джерелом факторів пошкодження.

– Зміна структури  $\alpha$ 1-антитринсину, який втрачає здатність нейтралізувати нейтрофільну еластазу.

– Променева терапія, оксигенотерапія (утворення реактивних форм кисню, які руйнують антиоксидантний захист) або через прозапальні цитокіни беруть участь у пошкодженні легень і прогресуванні пневмосклерозу.

– Зловживання алкоголем (особливо при лікуванні імуносупресивними препаратами): пригнічуються місцеві захисні механізми бронхолегеневої системи, що підвищує ризик опортуністичних інфекцій.

– Тривалість лікування.

– Дози введених препаратів.

– Фонові захворювання легень [1, 2, 8, 15, 16].

Токсичний ефект медикаментів зростає при їх поєднанні, при створенні пікових концентрацій у крові. Ризик ятрогенії на тлі медикаментозного лікування зростає в носіїв гену швидкого ацетилювання в системі HLA, що пояснює швидке накопичення в крові токсичних речовин медикаментозного походження [15, 16].

Тяжкість медикаментозного ураження легень, як правило, не залежить від тривалості лікування. Терміни зворотного розвитку змін у легенях після відміни пневмотоксичних препаратів не відомі [2, 8, 12].

Реакція легеневої тканини у відповідь на токсичний вплив різних факторів є стереотипною: ураження капілярного русла легень (некроз ендотелію капілярів веде до мікротромбозу, появи аневризми, розвитку капіляритів); порушення дифузії газів через альвеолокапілярну мембрану (інтерстиційний набряк, гіперпродукція ретикулінових і колагенових волокон зумовлюють ущільнення і потовщення міжальвеолярних перегородок); порушення функції аерогематичного бар'єру внаслідок некрозу альвеолоцитів I типу; альвеолярний колапс унаслідок метаплазії альвеолоцитів II типу і втрати здатності виробляти сурфактант [11, 12, 17].

Більшість легеневих ятрогеній мають дозозалежний характер і розвиваються за механізмами гіперчутливості з активацією запальних та імунних клітин: ексудативний плеврит,

гіперчутливий пневмоніт, інтерстиційний пневмоніт, ураження судин легень. Паралельно спостерігаються системні прояви – ураження шкіри, суглобів, нирок, гарячка, еозинофілія. Другий механізм пневмотоксичності – пряме дозозалежне пошкодження клітин епітелію і альвеолокапілярної мембрани цитостатичними препаратами з розвитком інтерстиційного пневмоніту, фіброзу легень, синдрому Гудпачера. При цьому м.б. пошкодження легень за IV типом алергічних реакцій [5, 6, 17]. У розвитку легеневої ятрогенії особливе місце посідає вільнорадикальне ураження в результаті високого кисневого потенціалу легень.

Під впливом деяких ЛП та їх метаболітів у легенях порушується секреторна функція епітелію і альвеолярних макрофагів, інгібується лізосомальна фосфоліпаза з розвитком морфологічних змін за типом фосфоліпозу (запалення і фіброз легень) [15, 16].

Мішенню для медикаментозної токсичності є усі структури бронхолегеневої системи: дихальні шляхи – набряк голосових зв'язок, кашель, бронхоспазм; паренхіма легень – ураження інтерстицію; судинне русло легень – легенева гіпертензія, набряк, васкуліти; плевра – потовщення, випіт; вовчаковоподібний синдром, при якому в клініці домінує ураження усіх структур бронхолегеневої системи; лімфатичні вузли – зміни, подібні до саркоїдозу; нейром'язова система – дихальна недостатність (ДН) [4, 11, 17].

Найчастіше пневмотоксичний ефект чинять такі групи ЛП (за даними групи дослідників із вивчення ЯПЛ, 2003): антибіотики (насамперед стрептоміцин, амфотерици В, похідні нітрофуранів, тетрацикліни); протитуберкульозні хіміопрепарати; психотропні (передусім наркотичні анальгетики, седативні, антидепресанти); проти-запальні нестероїдні препарати (ПЗНП), пеніциліамін, солі золота; цитостатики, хіміотерапевтичні та імуносупресивні препарати для лікування онкогематологічних захворювань; антикоагулянти; кардіотропні (антагоністи кальцію, інгібітори АПФ,  $\beta$ -блокатори, протиаритмічні); імуномодулятори (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, IFN- $\alpha$ , IL-2) [2, 3, 6, 7, 14, 15].

В окремих випадках немає чіткого взаємозв'язку між лікуванням окремими медикаментами і проявами ЯПЛ: один і той самий препарат може викликати різні форми пневмотоксичності. Прикладом цього є НПЗП, які викликають набряк легень, бронхоспазм,

Таблиця 1

## Характер ятрогенного ураження легень залежно від медикаментозного лікування

Варіанти ЯПЛ	Медикаменти
Бронхоспазм і бронхіальна астма	β-адреноблокатори, НПЗП
Облітеруючий бронхіоліт	Нітрофурані, пеніциліни, наркотики, аміодарон, цитостатики, інфліксимаб
Алергічний і фіброзуючий альвеоліт	Алкілюючі цитостатики (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан, меркаптопурин, хлорбутин) сіролімус, препарати нітросечовини, протипухлинні антибіотики, L-аспарагіназа, цитостатики рослинного походження
Пульмоніт: – самостійний (гіперсенситивний, десквамативний, еозинофільний, інтерстиційний) і у складі вовчаково-подібного синдрому	Статини, цитостатики, препарати інтерферону, нітрофурану, НПЗП, інфліксимаб, аміодарон, окремі макроліди і інгібітори АПФ, тривала оксигенотерапія, гідралазин, ізоніазид
Фосфоліпідоз	Аміодарон
Порушення іннервації легень: – центральна блокада – периферійна блокада нейром'язових синусів	Наркотичні анальгетики, седативні препарати, транквілізатори Аміноглікозиди, окремі поліміксини, міорелаксанти
Пошкодження судин легень: – вено-оклюзивна хвороба (тромбоемболія легеневої артерії) – легеневий васкуліт – легенева гіпертензія – Капілярит — легенева кровотеча – Некардіогенний набряк легень	Цитостатики  Нітрофурані, гідралазин Анорексигенні, антимигранозні препарати Наркотичні препарати, антикоагулянти, нітрофурані Морфій, інтерлейкін-2, ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗП
Ураження плеври: – Фіброз – Ексудативний плеврит – Гемоторакс, медіастинальна гематома – Пневмоторакс	Пропранолол, діуретики, наркотики, β-агоністи Аміодарон, інтерлейкін-2 Інтерлейкін-2, метотрексат, антикоагулянти Цитостатики, антиметаболіти
Стероїдна респіраторна міопатія	Глюкокортикостероїди

бронхіальну астму, гіперчутливий пневмоніт. Водночас певний варіант пневмотоксичності спричиняють препарати різних груп. На даний час відомі такі варіанти ЯПЛ [1, 15, 17] (табл. 1).

*Загальна характеристика медикаментозно-індукованих інтерстиційних захворювань легень*

*Діагностика ЯПЛ.* Встановлення факту медикаментозного пошкодження легень є доволі складним у зв'язку з відсутністю патогномічних, клінічних і морфологічних критеріїв. Широке використання поліпрагмазії також приводить до пошкодження паренхіми легень та ускладнює діагностику ЯПЛ.

Важливе значення має вивчення анамнезу, що дає змогу встановити зв'язок появи окремих симптомів із лікуванням певними ЛП, дозою і тривалістю прийому медикаментів.

– Найбільша вірогідність розвитку ЯПЛ можлива у хворих гематологічного, онкологічного профілю.

– Результати лабораторних досліджень не є інформативними, оскільки гемограма, біохімічні показники сироватки крові зумовлені

основним захворюванням. Показники імунного статусу не змінені.

– Діагностика фонових захворювань легень, нирок, печінки.

– Інтерпретація результатів обстежень: комп'ютерної томографії (КТ), функції системи зовнішнього дихання (ФЗД), біопсії легень.

– Відсутність ефекту від антибактеріальної та противірусної терапії.

– Від'ємні запальні тести (прокальцитонін, CRP, ін.).

Поліпшення стану пацієнта після відміни ЛП та рецидив клінічних симптомів після повторного призначення препарату [3, 5, 11, 15].

Маніфестація медикаментозного пошкодження легень є дуже різноманітною як за клінічною симптоматикою, так і за тяжкістю: від мігруючих інфільтратів у легенях (за даними рентгенологічного дослідження) до загрозливого для життя RDS-синдрому. Лікування метотрексатом (>6 місяців) викликає грануломатозні зміни в легенях, які клінічно імітують звичайну пневмонію. На тлі лікування аміодароном у легенях виявляються двобічні інфільт-



рати, морфологічною основою яких є фосфоліпідоз, пневмонія в стадії фіброзування. Симптоми бронхіальної обструкції зникають після відміни препарату, але можуть зберігатися при фонівій гіперактивності бронхів. Під час огляду дитини: алергічні висипання, симптоми токсикодермії, ДН. Аускультативна картина є досить різноманітною: крепітація, шум тертя плеври, сухі і вологі хрипи різного калібру. За усіх варіантів пошкодження легень паралельно з прогресуванням патологічного процесу наростає гіпоксемія, ДН, знижується дифузійна здатність легень, наростає легенева гіпертензія [6, 17]. Прояви ЯПЛ в окремих випадках відтворюють клінічну картину основного захворювання. До наслідків медикаментозної терапії відносяться також опортуністичні інфекції (пневмомікози, туберкульоз), контамінація верхніх дихальних шляхів грибовою флорою на тлі лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) [12, 13, 14].

*Рентгенологічні зміни* в легенях при ятрогенній залежать від стадії захворювання: від ознак набряку інтерстиційної тканини до поширених дрібновогнищевих тіней і мігруючих інфільтратів у початковій фазі захворювання, до виражених фіброзних змін із дрібно- і крупнопетлистою деформацією легеневого малюнка при прогресуванні процесу. Паралельно виявляються перибронхіальні, периваскулярні ущільнення, нечіткість коренів, зменшення об'єму легневих полів, високе стояння куполів діафрагми. Також виявляються «летючі» еозинофільні інфільтрати, симптом «матового скла», емфізема, при прогресуванні процесу в легенях з'являються ділянки кістозно-фіброзних змін [4, 10, 17]. Система зовнішнього дихання: наростають рестриктивні порушення [11, 18]. Кінцевим моментом у діагностиці є біопсія легень [11, 12, 17].

*Форми медикаментозного пошкодження інтерстицію легень:* гострий алергічний альвеоліт і ДН (найчастіше зустрічається в дітей); підгострий інтерстиційний пневмоніт; легеневі інфільтрати та еозинофілія; облітеруючий бронхіоліт; інтерстиційна пневмонія; фіброз легень; субклінічні зміни в аспіраті нижніх дихальних шляхів; дифузні кальцинати в легенях; грануломатозна хвороба легень (саркоїдоподібні реакції); некардіогенний набряк легень і гострий RDS-синдром; легеневі васкулопатії і внутрішньоальвеолярні геморагії (у тому числі синдром Гудпасчера); бронхіт, бронхоспазм, бронхіальна астма, бронхіоліт; пневмомікози;

медикаментозний вовчак; ексудативний плеврит [5, 11, 13, 15, 17].

#### *Легеневі медикаментозні еозинофілії*

Медикаментозні еозинофілії легень можуть виникати на тлі лікування багатьма ЛП, насамперед після прийому нітрофуранів, пеніцилінів, інгібіторів АПФ, тіазидних діуретиків, трициклічних антидепресантів, ізоніазиду, аміносаліцилової кислоти, препаратів L-триптофану, сульфазалазину, метотрексату. Легеневі еозинофілії частіше виникають у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом. Еозинофільні реакції з'являються не тільки при системному використанні медикаментів, але при інгаляційному їх введенні, у формі мазей.

Через певний час (від 2 год. до 10 днів, інколи — через 2–3 тижні) після прийому медикаментів з'являються гарячка, озноб, сухий кашель, задишка, біль у грудній клітці, кропив'янка, артралгії, артеріальна гіпертензія. При рентгенологічному дослідженні виявляються вогнищеві тіні, інфільтрати, випіт у плевральні порожнини, в якому є великий вміст еозинофілів. Гемограма: еозинофільна лейкоцитозна реакція (20–50%), яка може утримуватися тривалий час після клініко-рентгенологічного одужання. Інколи в сироватці крові спостерігається підвищення загального IgE. Високий рівень еозинофілії може бути і в трахеобронхіальному секреті, а її відсутність пояснюється вираженою еозинофільною інфільтрацією легеневої тканини. Клінічно серед еозинофільних реакцій виділяється гостра еозинофільна пневмонія, хронічна еозинофілія та легеневий еозинофільний васкуліт за типом Чарга—Стросса. Легеневі еозинофільні інфільтрати помилково інколи трактуються як гострі алергічні реакції, а при затяжному перебігу — як гіперчутливий пневмоніт. Останніми роками системні прояви, які виникають при легневих гіпереозинофільних медикаментозних реакціях, трактуються як синдром медикаментозно-індукованої гіперчутливості або синдром медикаментозно-індукованої еозинофільної висипки [5, 11, 17].

#### *Інтерстиційний пневмоніт і фіброз легень*

Інтерстиційний пневмоніт із трансформацією в інтерстиційний фіброз легень частіше розвивається на тлі лікування амідароном, цитостатиками, солями золота, нітрофуранами [6, 7, 19]. За перебігом виділяють гострий, підгострий і хронічний перебіг інтерстиційного пневмоніту. Медикаменти або їх метаболіти пошкоджують ендотелій, епітелій, інтерстицій

легень. Цитотоксичні реакції викликають запалення, яке супроводжується міграцією різних клітин, у тому числі з фіброгенною активністю в ділянку альвеолокапілярної мембрани. У результаті в легенях нагромаджуються патологічні типи колагену, і при прогресуванні запальних змін в інтерстиції розвивається фіброз.

При гострому перебігу спостерігається клінічна некардіогенного набряку легень. При цьому стан хворих є тяжким, спостерігаються виражена задишка, кашель, кровохаркання, гарячка, плевральний біль. Рентгенологічно констатується синдром «матової легені», множинні інфільтративні зміни в легенях за типом пневмонії. Хворі переважно помирають [4, 11, 16].

При токсичному впливі нітрофуранів на легені спостерігаються тяжка бронхіальна обструкція, набряк легень, гарячка з ознобом, кашель, задишка, міальгія, плевральний біль та шкірні висипання [13, 16].

При підгострому перебігу початок захворювання є малопомітним, однак досить швидко наростає ДН. При рентгенологічному дослідженні виявляються значні інфільтративні зміни в легенях, ділянки фіброзу.

Хронічна форма медикаментозного захворювання легень з інтерстиційним пневмонітом і фіброзом легень зустрічається найчастіше. При цьому у хворих наростає задишка, непродуктивний кашель, інколи є субфебрильна температура тіла, артеріальна гіпертензія, може бути гіперемія шкіри. При рентгенологічному дослідженні визначаються двобічні вогнищеві тіні, інфільтрати, лімфаденопатія середостіння, інколи плевральний випіт. КТ легень: симптом «матового скла» в межах однієї або двох легень, вузлики, ретикулярні тіні, в окремих випадках визначається фіброзна деформація легеневого малюнка, «сотова легеня». ФЗД: паралельно прогресуванню пневмофіброзу наростають рестриктивні порушення. Цитологічні, біохімічні, імунологічні та молекулярні методи дослідження трахеобронхіального секрету не інформативні. Бронхоскопія проводиться насамперед для виключення опортуністичних інфекцій. В окремих випадках проводиться біопсія легень [11, 17, 18].

*Ураження легень при протипухлинній терапії*

Хіміопрепарати, цитостатики, антиметаболіти, протипухлинні антибіотики, які використовуються в терапії онкогематологічних хворих, мають високу пневмотоксичність. Клінічна маніфестація останньої є доволі різноманітною і різного ступеня тяжкості: інтерстиційні, еозино-

фільні пневмонії, набряк легень. Факторами ризику розвитку ятрогенних пневмопатій і тяжкого їх перебігу є високі дози препаратів та їх поєднання з променевою терапією, швидка відміна ГКС, оксигенотерапія, реакції відторгнення трансплантату, використання колонієстимулюючого фактора, стовбурових клітин, а також куріння в анамнезі. Ятрогенні пневмопатії на тлі протипухлинної терапії частіше розвиваються в разі спадкової схильності, полівалентної алергії.

Клінічні прояви ятрогенної пневмопатії з'являються з третього тижня лікування. Найбільш об'єктивним критерієм її розвитку є зниження дифузійної здатності легень. Паралельно прогресуванню ДН знижується дифузійна здатність легень (DLCO), наростає гіпоксемія. Рентгенологічно (у тому числі при КТ): двобічні інфільтрати в легенях (пневмоніти), симптом «матового скла», потовщення міжальвеолярних перегородок. У лаважній рідині відмічається високий вміст нейтрофілів і лімфоцитів. Тяжкість пневмопатії значною мірою визначається також токсичними метаболітами внаслідок лізису пухлинних клітин. Останні посилюють пошкодження ендотелію легеневих капілярів, підвищують їх проникливість, ризик RDS-синдрому і альвеолярних геморагій. Тяжкість пневмопатії наростає при порушенні функції печінки і нирок. При констатації факту ятрогенії — відміна препаратів [4, 5, 7, 9].

*Легеневі медикаментозні васкулопатії*

Виділяють три типи судинних пошкоджень легень: легеневу гіпертензію, тромбоемболії, легеневі геморагії.

За клініко-морфологічними характеристиками легенева гіпертензія подібна до первинної. Вагомою причиною легеневої гіпертензії є зловживання ін'єкційними наркотиками [4, 17, 18].

Легеневі кровотечі в дітей спостерігаються рідко (5–6%) і можуть бути ускладненням системної антикоагулянтної терапії, як правило, при передозуванні всіх типів антикоагулянтів, у тому числі низькомолекулярних гепаринів.

Легеневі кровотечі, зумовлені d-пеніциламіном, поєднуються з пошкодженням нирок, що відтворює клініку синдрому Гудпасчера. У диференціальній діагностиці мають значення визначення в крові антиядерних та антитіл до цитоплазми нейтрофілів, антитіл до базальних мембран гломерул. При хіміотерапії онкогематологічних захворювань легеневі геморагії поєднуються з тромбоцитопенією [11, 17, 18].

Таблиця 2

**Характеристика ятрогенних реакцій з боку бронхолегеневої системи залежно від використаних медикаментів**

Медикаменти	Прояви ятрогенної реакції
НПЗП	Загострення бронхіальної астми різного ступеня тяжкості (до 10%) з еозинофілією, риносинуситом
Хіміотерапевтичні препарати	Бронхіальна обструкція поєднується з інтерстиційною хворобою легень, васкулопатіями
Неселективні і селективні b-блокатори	Тяжкість бронхообструкції залежить від дози, шляхів введення і тривалості їх використання
Препарати антихолінерастери	Тяжкість бронхообструкції залежить від дози, шляхів введення і тривалості їх використання
Простагландини	Бронхоспазм, геморагічний синдром, тромбоемболії
Д-пеніциламін	Тяжкість ураження залежить від дози і тривалості лікування; можливий розвиток облітеруючого бронхіоліту
Пеніциліни	Бронхоспазм, часто з підвищеним вмістом IgE у сироватці крові
Нервово-м'язові блокатори	Тяжкість токсичних реакцій залежить від дози препарату

Серед ятрогенних пневмопатій важливе місце посідає синдром бронхіальної обструкції, який характеризується певними особливостями при лікуванні різними медикаментами [11, 15, 17] (табл. 2).

*Ятрогенна бронхіальна астма або бронхоспазм* можуть розвиватися різними механізмами: пряме подразнення дихальних шляхів (муколітики, кромони, тобраміцин); JgE-опосередкована реакція при анафілаксії; преципітація IgG-антитіл; дегрануляція опасистих клітин при анафілактоїдних реакціях; як результат фармакологічного ефекту (неселективні β-адреноблокатори, НПЗП). Останні викликають також набряк легень, гіперчутливий пневмоніт.

*Облітеруючий бронхіоліт*: у розвитку основне значення має ураження дистальних відділів нижніх дихальних шляхів унаслідок: звільнення вільних радикалів нейтрофілами; зміни реологічних властивостей бронхіального секрету, які передусім призводять до дефіциту α1-антитрипсину; активації фібробластів, які призводять до незворотного ремоделювання дихальних шляхів і паренхіми легень із розвитком пневмофіброзу, емфіземи. У випадку своєчасної відміни медикаментів, повне відновлення показників системи зовнішнього дихання не настає [3, 4, 9].

*Некардіогенний набряк легень і RDS-синдром* розвиваються через кілька годин після

введення препарату. Серед останніх високий ризик некардіогенного набряку легень зумовлений прийомом наркотиків усередину та в інгаляціях, введенням наркотичних анальгетиків парентерально, місцевим використанням анестетиків (аплікації лідокаїну на слизову ротової порожнини), при лікуванні НПЗП, рідше діуретиками.

Доволі часто (до 20%) при лікуванні цитостатиками понад один місяць також може розвинути некардіогенний набряк легень із серйозним прогнозом. До цього призводять неадекватна інфузійна терапія, анемія, лікування ГКС [3, 6, 17, 18].

Майже в половини хворих, які приймають антиаритмічні препарати понад два місяці, розвивається пневмоніт (рентгенологічно — симптом «матового скла», фіброз інтерстицію), плевральні випоти.

Зворотний розвиток патологічних змін у легенях і функціональних порушень після відміни препаратів відбувається повільно і тривалий час.

*Медикаментозно-індукований вовчаковоподібний синдром*

Розвиток вовчаковоподібного синдрому можуть індукувати багато медикаментів. Патогенетичні механізми його розвитку вивчені недостатньо. Клінічні прояви вовчаковоподібного синдрому подібні до системного червоного вовчачка (СЧВ): артралгії, міальгії, полісерозит, шкірні

зміни, анемія, висока ШОЕ. Провідне місце серед клінічних симптомів вовчаковоподібного синдрому посідає легеневий синдром. Ураження органів дихання спостерігається в більшості (50–75%) хворих, що й визначає тяжкість захворювання. Медикаментозне ураження легень характеризується плевральним випотом, множинними інфільтративними змінами та інтерстиціальним пневмонітом. Рідко спостерігається неврологічна симптоматика, інші вісцерити, ураження шкіри.

Відсутні при вовчаковоподібному синдромі типові імунологічні маркери СЧВ [9, 17, 19].

В усіх випадках ятрогенних уражень легень лікувальна тактика передбачає: повну відміну препарату; ГКС парентерально; ГКС в інгаляціях (за показаннями); бронхолітичні засоби (за показаннями); проведення посиндромної, симптоматичної терапії; у разі використання нервово-м'язових блокаторів хворі переводяться на штучну вентиляцію легень [4, 5, 17].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов АА, Володин НН, Самсыгина ГА и др. (2007). Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практикующих врачей. В 2 т. Москва: Литтерра. 1: 1163.
2. Белоусов ЮБ. (2010). Клиническая фармакология и фармакотерапия. Москва: Медицинское информационное агентство: 872.
3. Бережний ВВ. (2016). Медикаментозна хвороба у дітей: клінічна лекція. Современная педиатрия. 4: 14–17.
4. Болезни органов дыхания. (2000). Под ред. Палеева НР. Москва: Медицина: 728.
5. Борисова АМ, Борисова НК, Гембицкая ТЕ и др. (1990). Болезни органов дыхания. Руководство для врачей. Под ред. Палеева НР. В 4 т. Частная пульмонология. Москва: Медицина. 4: 624.
6. Ватулин НТ, Торадин ГГ, Гриценко ЮП. (2016). Поражение лёгких как осложнение терапии амиодароном. Пульмонология. 26; 2: 246–253.
7. Гематология и иммунология детского возраста. (2009). Руководство для врачей. Под ред. Алексеева НА. Санкт-Петербург: Гиппократ: 1027.
8. Клінічна фармакологія. (2010). За ред. Бабака ОЯ, Біловола ОМ, Чекмана ІС. Київ: Медицина: 774.
9. Князькова ИИ. (2016). К вопросу о безопасности медикаментозной терапии в педиатрии. Здоров'я України. 4: 56–58.
10. Коваль ГЮ, Сиваченко ТП, Загородська ММ та ін. (1998). Променева діагностика. За ред. Коваль ГЮ. В 2 т. Київ: Орбіс, 1: 177–179.
11. Коган ЕА, Корнев БМ, Попова ЕН и др. (2007). Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство. Под ред. Мухина НА. Москва: Литтера: 432.
12. Лекарственная болезнь (1973). Под ред. Мождракова Г, Попхристова П. София: Медицина и физкультура: 605.
13. Паршин ВД, Богомолова НС, Вишневская ГА и др. (2010). Противомикробная и противогрибковая терапия в хирургии ятрогенных заболеваний трахеи и пищевода. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 1: 4–10.
14. Паршин ВД, Богомолова НС, Вишневская ГА и др. (2010). Инфекционные осложнения у больных с ятрогенными заболеваниями трахеи и пищевода. Анестезиология и реаниматология. 5: 69–72.
15. Постников СС, Грацианская АН, Костылева МН (2013). Лекарственная патология легких. Педиатрия. 92; 3: 130–135.
16. Постников СС, Костылева МН, Грацианская АН. (2011). Лекарственная лихорадка. Педиатрия. 90; 6: 125–129.
17. Пульмонологія (2009). Национальное руководство. Под ред. Чучалина АГ. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 960.
18. Розинова НН, Мизерницкий ЮЛ. (2011). Хронические заболевания легких у детей. Москва: Практика: 224.
19. Фещенко ЮИ, Рекалова ЕМ, Бегоулева ЖБ и др. (2004). Два случая амиодарон-индуцированной лёгочной токсичности. Український пульмонологічний журнал. 4: 55–58.

## 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.

**Вовк Зоряна Васильевна** — к.мед.н., доц. 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.



## 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



## Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у I Міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», який відбудеться 15–16 листопада 2018 року у м. Києві під час Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків. Захід об'єднає фахівців різних спеціальностей, які будуть обговорювати проблеми зниження ефективності дії антибіотиків та пошуку нових підходів у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Основною метою конгресу є обмін досвідом, сприяння підвищенню компетентності медичних працівників з питань належного застосування антибіотиків у практичній діяльності та покращення надання медичної допомоги хворим.

Учасники конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних кредитів —  
**14 AMA PRA Category 1 Credits™**,  
**10 балами** (за участь) та **5 балами** (за підготовку тез) за національною шкалою.



I Міжнародний конгрес  
**Рациональне використання антибіотиків  
у сучасному світі**

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

15–16 листопада 2018 року  
м. Київ, Chamber Plaza,  
вул. Велика Житомирська, 33

Конгрес запланований і буде проведений відповідно до вимог та стандартів Акредитаційної Ради Безперервної Медичної Освіти (ACCME, США) завдяки співпраці Siyemi Learning (Великобританія) та групи компаній Мед Експерт (Україна) та сертифікований на отримання міжнародних кредитів *AMA PRA Category 1 credit™*. Siyemi Learning акредитована ACCME організувати та проводити освітні заходи на міжнародному рівні в рамках безперервної медичної освіти.

Учасники конгресу отримають ту кількість міжнародних кредитів, яка відповідає часу їхньої участі у заході (1 година = 1 кредит).

Конгрес включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2018 рік, який був затверджений Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України та Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України.

Контакти організаторів: телефон: +380(63)738-09-64; e-mail: [info@antibiotic-congress.com](mailto:info@antibiotic-congress.com)

[antibiotic-congress.com](http://antibiotic-congress.com)





aktiv



# Доппельгерц® актив Магній В6 – НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ ДЛЯ ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я В 1 ТАБЛЕТЦІ НА ДОБУ

Застосування магнію в період вагітності можливе лише в разі необхідності після консультації з лікарем. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики, або для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Має застереження до застосування. Не є лікарським засобом. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією із застосування. Зберігати в недоступних для дітей місцях. Протокол №3/8-2270-64502Е від 12.07.2017р., №3/8-461-65623Е від 16.02.2018 р. Виробник: «Квайссер Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 02132, м. Київ, вул.Дніпровська набережна, 26-ж, оф. 49, тел.: +38(044)585-34-90.