

ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

4 (80) 2019

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2019

ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

NOVEMBER, 14–15, 2020

UKRAINE, KYIV, VELYKA ZHYTOMYRSKA STREET, 33,
CHAMBER PLAZA

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал
УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ
Научно-практический журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:	Антипкін Юрій Геннадійович — академік НАН, НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., професор, магістр держ. управління, керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ЗАСТУПНИКИ:	Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., професор, завідувач відділення медичних проблем здорової дитини та пренормальних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:	Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Венціківський Борис Михайлович — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця Авраменко Тетяна Василівна — д.мед.н., професор, зав. відділення акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:	Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. наукового відділення медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:	Бахтіярова Дана Олегівна
ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:	Щербатих Володимир Станіславович
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР:	Шейко Ірина Олександрівна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Березенко В.С. (м. Київ, Україна)	Зайченко Г.В. (м. Київ, Україна)	Лиманська А.Ю. (м. Київ, Україна)
Булаченко О.В. (м. Вінниця, Україна)	Зелінська М. (м. Вроцлав, Польща)	Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)
Волоха А.П. (м. Київ, Україна)	Знаменська Т.К. (м. Київ, Україна)	Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ, Україна)	Камінський В.В. (м. Київ, Україна)	Няньковський С.Л. (м. Львів, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)	Карпов І.О. (м. Мінськ, Білорусь)	Огородник А.О. (м. Київ, Україна)
Говсеєв Д.О. (м. Київ, Україна)	Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)	Рудзевичене О. (м. Вільнюс, Литва)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ, Україна)	Коренев М.М. (м. Харків, Україна)	Слепов О.К. (м. Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)	Лаббе Андре (Клермон-Ферранд-Естенд, Франція)	Уманець Т.Р. (м. Київ, Україна)
Дронов О.І. (м. Київ, Україна)	Лазорининець В.В. (м. Київ, Україна)	Хусаин Ш. (Лондон, Великобританія)
Дубров С.О. (м. Київ, Україна)	Лапшин В.Ф. (м. Київ, Україна)	Ципкун А.Г. (м. Київ, Україна)
Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)	Ліві П. (Флоренція, Італія)	Чернишов В.П. (м. Київ, Україна)

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

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 24103-13943 ПР від 02.08.2019 р.

Видається з 1999 р.
Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Протокол № 10 від 18.12.2019 р.
Підписано до друку 28.12.2019 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №29.12/01 від 29.12.2019
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

«Перинатологія і 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 «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» надається DOI

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 2019
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2019

Увага! Здійснити передплату видання «Український журнал Перинатологія і Педіатрія»
можна у будь-якому відділенні поштового зв'язку України
Передплатний індекс 22811

Київ 2019

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE
STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
NAMED AFTER ACADEMICIAN O. LUKYANOVA OF THE NAMS OF UKRAINE»
D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF	Antypkin Yuriy Gennadyovich – Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv Davidova Yuliya Volodymyrivna – 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 named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
DEPUTY HEAD EDITOR:	Dronova Victoria Leonidivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv Kvashnina Lyudmila Viktorivna – 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 named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv Omelchenko Lyudmila Ivanivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
SCIENTIFIC ADVISERS:	Ventskiy Borys Mykhailovych – Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology No.1 of A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv Avramenko Tetyana Vasilyvna – Professor of the Medical Sciences, Professor, the Head of the endocrinology obstetric and fetal malformations department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
ACADEMIC SECRETARY:	Marushko Roctislav Volodymyrovich – doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
PROJECT DIRECTOR LAYOUT AND DESIGN EXECUTIVE EDITOR	Bakhtiarova Dana Olegivna Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Berezenko V.S. (Kyiv, Ukraine)	Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)	Limanska A.Yu. (Kyiv, Ukraine)
Bulavenko N.V. (Vinnytsia, Ukraine)	Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)	Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)	Zelinska M. (Wroclaw, Poland)	Nakonechna A. (Great Britain)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	Kaminskyi V.V. (Kyiv, Ukraine)	Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)	Karpov I.O. (Minsk, Bilorus') Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)	Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)
Govseev D.O. (Kyiv, Ukraine)	Korenev M.M. (Kharkiv, Ukraine)	Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)
Gordienko I.Yu. (Kyiv, Ukraine)	Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)	Slepov O.K. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus Von Voss (Munhen, Germany)	Lazorishinets V.V. (Kyiv, Ukraine)	Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Dronov O.I. (Kyiv, Ukraine)	Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)	Husain S. (London, Great Britain)
Dubrov S.O. (Kyiv, Ukraine)	Livi P. (Florence, Italy)	Tsyapkun A.G. (Kyiv, Ukraine)
Zadorozhna T.D. (Kyiv, Ukraine)		Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

By the Order of the MES of Ukraine № 1222 of 07. 10.2016 «Perinatology and Pediatrics» 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 «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration KB 24103-13943 IIP from 02.08.2019

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 10 from 18.12.2019

Passed for printing 28.12.2019

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 5 000 copies.
Ord. No. 29.12/01 from 29.12.2019
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.

«Perinatology and Pediatrics» 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 named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2019
©Group companies Med Expert, LLC, 2019

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

Kyiv 2019

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал
UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS
Scientific and Practical journal
УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ
Научно-практический журнал

4 (80) 2019

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Герзанич С.О., Мулеса О.Ю., Лоя Н.О., Гецько Н.В.
Взаємодія факторів ризику невиношування вагітності
в умовах природного йодного дефіциту 4

Гребініченко Г.О., Гордієнко І.Ю.,
Тарাপурова О.М., Слєпов О.К.
Можливості двовимірної ультразвукового дослідження
для оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку
при вродженій діафрагмальній килі у плода 10

Калугіна Л.В., Задорожна Т.Д., Юско Т.І.
Клініко-морфологічні особливості хронічного
сальпінгофориту з різними варіантами перебігу
в жінок репродуктивного віку 16

Лук'янова І.С., Медведенко Г.Ф., Дзюба О.М., Тарасюк Б.А.
Особливості перинатальної діагностики
й тактики при вроджених вадах серця
(досвід ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України», 2015–2019 рр.) 24

Сіромаха С.О., Руснак А.О., Лежненко С.П.,
Огородник А.О., Давидова Ю.В., Лазорішинець В.В.
Тромбоемболія легеневої артерії у вагітних та породіль 30

Ошлянська О.А., Остапенко Ю.Ю., Чайковський І.А.
Особливості взаємозв'язків між показниками
функціонального стану серцево-судинної системи та
біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції
у дітей з дисплазією сполучної тканини 39

Буднік Т.В., Квашніна Л.В., Мордовець Є.М., Тихоненко Н.О.,
Гороховська Т.О., Маркотенко О.О., Виноградова Т.М.
Оцінка впливу різних терапевтичних підходів на характер
змін уробіому в дітей із рекурентним перебігом інфекції
сечової системи 50

ОГЛЯДИ

Дронова В.Л., О.І. Дронов, Мокрик О.М., Бакунець Ю.П., Тєслук Р.С.
Огляд наукових праць із проблем перинатальної допомоги
вагітним жінкам з уперше виявленими доброякісними
новоутвореннями грудної залози під час даної вагітності 58

Іщенко Г.І., Деменіна Н.К.
Гепатити та вагітність (огляд літератури) 64

Мартич А.М., Явір В.С., Спичак К.О., Сокол І.В., Говсєєв Д.О.
Еволюція у поглядах на етіопатогенез розвитку
пreeклампсії 69

Горобець А.О.
Вітаміни і мікроелементи як специфічні регулятори
фізіологічних та метаболічних процесів в організмі дітей
та підлітків 75

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Мальська А.А., Куриляк О.Б.
Леопард синдром: множинний лентигіноз та гіпертрофічна
кардіоміопатія. Випадок із практики 93

МІЖНАРОДНІ
КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ,
РЕКОМЕНДАЦІЇ

Стратегічний план дій з прав людини
та технологій у біомедицині (2020–2025) 99

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Gerzanich S.O., Mulesa O.Yu., Loya N.O., Hetsko N.V.
The interaction of risk factors for early pregnancy
loss in conditions of natural iodine deficiency 4

Grebiniuchenko G.O., Gordienko I.Y.,
Tarapurova O.M., Sliepov O.K.
Two-dimensional ultrasound examination for assessment of the
degree of liver herniation into the chest in fetuses
with congenital diaphragmatic hernia 10

Kalugina L.V., Zadorozhna T.D., Yusko T.I.
Clinical and morphological features
of chronic salpingoophoritis with different variants
of the course in women of reproductive age 16

Lukyanova I.S., Medvedenko G.F., Dziuba O.M., Tarasiuk B.A.
Features of perinatal diagnosis and tactics
for congenital heart defects
(the experience of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named
of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2015–2019) 24

Siromaha S.O., Rusnak A.O., Lezhnenko S.P.,
Ogorodnyk A.O., Davydova Iu.V., Lazorishinets V.V.
Pulmonary embolism in pregnant women and women in childbirth 30

Oshlanska O.A., Ostapenko Y.Y., Chaikovsky I.A.
Features of the Relationship between Indicators
of the Cardiovascular System Functional State
and Biochemical Markers of Endothelial Dysfunction
in Children with Connective Tissues Dysplasia 39

Budnik T.V., Kvashnina L.V., Mordovets E.M., Tikhonenko N.O.,
Gorokhovska T.O., Markotenko O.O., Vinogradova T.M.
Assessment of the impact of different therapeutic
approaches on the urobiome changes
in children with recurrent urinary tract infection 50

REVIEWS

Dronova V.L., Dronov O.I., Mokryk O.M., Bakunets Y.P., Tesluk R.S.
The review of scientific papers on the problem of perinatal care
for pregnant women with newly diagnosed benign breast
tumors during pregnancy 58

Ishchenko H.I., Demina N.K.
Hepatitis and Pregnancy (literature review) 64

Martych A.M., Yavir V.S., Spichak K.O., Sokol I.V., Hovsieiev D.O.
Evolution of views on the etiopathogenesis
of preeclampsia 69

Gorobets A.O.
Vitamins and microelements as specific regulators
of physiological and metabolic processes in the body
of children and adolescents 75

CLINICAL CASE

Malska A.A., Kuryliak O.B.
Leopard syndrome: multiple lentiginosis
and hypertrophic cardiomyopathy. Clinical case 93

THE INTERNATIONAL
CLINICAL PROTOCOLS,
RECOMMENDATIONS

Strategic action plan on human rights
and technologies in biomedicine (2020–2025) 99

С.О. Герзанич, О.Ю. Мулеса, Н.О. Лоя, Н.В. Гецько

Взаємодія факторів ризику невиношування вагітності в умовах природного йодного дефіциту

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 4-9; doi 10.15574/PP.2019.80.4

For citation: Gerzanich SE, Mulesa OYu, Loya NA, Hetsko NV. (2019). The interaction of risk factors for early pregnancy loss in conditions of natural iodine deficiency. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 4-9. doi 10.15574/PP.2019.80.4

Наведено методику оцінки прогностичного значення різних факторів ризику невиношування вагітності (НВ) у першому триместрі в жінок, мешканців ендемічної зони, зі зміненими параметрами йодно-тиреоїдного гомеостазу (ЙТГ).

Мета — визначити прогностичне значення факторів ризику НВ і вивчити їх взаємодію при ранньому самовільному аборті в жінок із порушенням ЙТГ. **Пацієнти та методи.** Обстежено 77 жінок, які проживають в умовах природного йодного дефіциту (47 жінок із самовільним абортom у першому триместрі вагітності і 30 жінок, в яких ця вагітність закінчилася строковими пологами). Високу прогностичну інформативність для розвитку НВ мали 9 клініко-лабораторних показників, із яких 4 (йодурія, ТТГ, рівень вільного тироксину і титр АТ-ТПО) характеризували ЙТГ. Шляхом застосування послідовного аналізу Вальда з оцінкою інформативності ознак побудовано алгоритм прогнозування НВ.

Результати. Змінені параметри ЙТГ, обумовлені як дефіцитом йоду, так і аутоімунним компонентом, асоціюються зі збільшенням частоти НВ. Їх самостійне прогностичне значення реалізується лише при рівні йодурії <49 мкг/л. Відповідно, при рівнях йодурії, що відповідають легкому ступеню йодного дефіциту або відсутності такого, самостійне прогностичне значення параметрів ЙТГ не є статистично значущим і реалізується лише в поєднанні з іншими факторами ризику. Це обумовлює необхідність комплексного прекоцепційного дослідження параметрів ЙТГ при оцінці ризику НВ із метою досягнення еутиреоїдного стану на час настання вагітності. Запропоновано методику диференційованої оцінки ризику НВ як з урахуванням ролі окремих факторів, так і їх впливу в сукупності, зокрема, взаємодії тиреоїдних і нетиреоїдних факторів ризику.

Висновки. Наведений алгоритм та методика його інтерпретації показали високу значущість параметрів ЙТГ для прогнозування ризику НВ у першому триместрі.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: невиношування вагітності, йодний дефіцит, алгоритм прогнозування.

The interaction of risk factors for early pregnancy loss in conditions of natural iodine deficiency

S.O. Gerzanich, O.Yu. Mulesa, N.O. Loya, N.V. Hetsko

SU «Uzhhorod National University», Ukraine

A methodology for assessing the prognostic value of various risk factors for early pregnancy loss (EPL) in women with altered parameters of iodine-thyroid homeostasis (ITH), permanently living in an endemic zone is presented.

Purpose — to determine the prognostic value of EPL risk factors and to study their interaction in early spontaneous abortion in women with ITH disorders.

Patients and methods. The study involved 77 women living in conditions of natural iodine deficiency (47 women with spontaneous abortion in the first trimester and 30 women with full-term pregnancy). High informational content was established for 9 clinical and laboratory parameters, of which 4 (ioduria, TSH, the level of free thyroxine and the titer of TPO-ab) characterized the condition of EPL. By applying Wald's sequential analysis with an assessment of the information content of signs, a logistic model to predict the EPL is constructed.

Results. The altered parameters of ITH due to both iodine deficiency and the autoimmune component are associated with an increase in the incidence of EPL. Their independent prognostic value is realized only at an iodine excretion level < 49 µg/L. Accordingly, at ioduria levels corresponding to a mild degree of iodine deficiency, or the absence thereof, the independent prognostic value of ITH parameters is not statistically significant and is realized only in combination with other risk factors. This necessitates a comprehensive pre-conceptual study of ITH parameters in assessing the risk of EPL in order to achieve an euthyroid condition by the time of pregnancy. A method for differentiated assessment EPL risk both with regard to the role of individual factors and their influence in the aggregate, namely the interaction of thyroid and nonthyroid risk factors.

Conclusions. The presented logistic model and the methodology for its interpretation showed the high significance of ITH parameters for predicting the risk of EPL. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of SU «Uzhhorod National University». The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors. No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: early pregnancy loss, iodine deficiency, prediction algorithm.

Взаимодействие факторов риска невынашивания беременности в условиях природного дефицита йода

С.Е. Герзанич, О.Ю. Мулеса, Н.А. Лоя, Н.В. Гецько

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина

Представлена методика оценки прогностического значения различных факторов риска невынашивания беременности (НБ) в первом триместре у женщин с измененными параметрами йодно-тиреоидного гомеостаза (ЙТГ), постоянно проживающих в условиях эндемической зоны.

Цель — определить прогностическое значение факторов риска НБ и изучить их взаимодействие при раннем самопроизвольном абортe у женщин с нарушением ЙТГ.

Пациенты и методы. Обследовано 77 женщин, проживающих в условиях естественного йодного дефицита (47 женщин с самопроизвольным абортom в первом триместре беременности и 30 женщин, у которых данная беременность закончилась срочными родами). Высокая информативность установлена для 9 клинико-лабораторных показателей, из которых 4 (йодурия, ТТГ, уровень свободного тироксина и титр АТ-ТПО) характеризовали состояние ЙТГ. Путем применения последовательного анализа Вальда с оценкой информативности признаков построен алгоритм прогнозирования НБ.

Результаты. Измененные параметры ЙТГ, обусловленные как дефицитом йода, так и аутоиммунным компонентом, ассоциируются с увеличением частоты НБ. Их самостоятельное прогностическое значение реализуется только при уровне экскреции йода <49 мкг/л. Соответственно, при уровне

йодурии, соответствующем легкой степени йодного дефицита, или отсутствии такового самостоятельное прогностическое значение параметров ЙТГ не является статистически значимым и реализуется только в сочетании с другими факторами риска. Это обуславливает необходимость комплексного пре-концепционного исследования параметров ЙТГ при оценке риска НВ с целью достижения эутиреоидного состояния к моменту наступления беременности. Предложена методика дифференцированной оценки риска НВ как с учетом роли отдельных факторов, так и их влияния в совокупности, а именно, взаимодействия тиреоидных и нетиреоидных факторов риска.

Выводы. Представленный алгоритм и методика его интерпретации показали высокую значимость параметров ЙТГ для прогнозирования риска НВ в первом триместре.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: невынашивание беременности, йодный дефицит, алгоритм прогнозирования.

Актуальність

Захворювання, спричинені дефіцитом йоду, визнано загальносвітовою проблемою, особливо актуальною в країнах, де через відсутність системного підходу до масової йодної профілактики спостерігається значне зростання їх загальної частоти з одночасною зміною структури захворюваності, передусім серед найбільш вразливого контингенту — дітей і вагітних жінок. За даними останнього моніторингу, по всій території України зберігається йодний дефіцит легкого ступеня: медіана йодурії в не вагітних жінок становить <90 мкг/л, у 57% школярів — <100 мкг/л, а частка домогосподарств, які вживають йодовану сіль (>15 мг йоду/кг), складає <20% [10].

Враховуючи, що далеко не у всіх мешканців ендемічних регіонів виявляються наслідки йодного дефіциту, коло питань, пов'язаних із механізмами реалізації його патогенного впливу, значно розширюється. Поряд із дефіцитом йоду існують інші суттєві фактори, що впливають на тиреоїдний гомеостаз шляхом посилення або ослаблення впливу йодного дефіциту на організм матері і плода [6]. З іншого боку, вплив більшості фонових зобогенів повною мірою виявляється лише на тлі йодного дефіциту, який у разі його вираженої тривалої дії на організм, поряд з іншими негативними факторами, призводить до порушення йодно-тиреоїдного гомеостазу (ЙТГ) із загрозливими перинатальними наслідками, оскільки постійне проживання в ендемічній місцевості потребує додаткової мобілізації функції щитоподібної залози (ЩЗ) під час вагітності на 10–15% [9]. У зв'язку з цим необхідність дослідження ЙТГ у рамках системної діагностики причин акушерської патології є обґрунтованою з позицій доказової медицини, що втілено у практичних рекомендаціях провідних професійних спільнот світу (RCOG, ASRM та ESHRE) [7].

Невиношування вагітності (НВ) становить 10–30% усіх вагітностей, що обумовлює акту-

альність дослідження цієї проблеми та необхідність подальшого розвитку, зокрема, у напрямках удосконалення молекулярно-генетичних, лабораторних, інструментальних методів оцінки, а також прогнозування стану плода і новонародженого [1]. Серед причин НВ виділяють анатомічні, генетичні, інфекційні, імунологічні та гормональні, причому у 50% вони ще не з'ясовані [15]. Беручи до уваги синергізм численних факторів у патогенезі НВ, важливим є диференційований підхід як при оцінці ролі окремих факторів, так і ризику їх взаємопотенціювання.

Мета дослідження — визначити прогностичне значення факторів ризику НВ та вивчити їх взаємодію при ранньому самовільному аборті в жінок із порушеннями йодно-тиреоїдного статусу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 77 вагітних мешканок Закарпатської області, регіону ендемічного щодо йодного дефіциту (47 жінок із самовільним абортom у першому триместрі вагітності (основна група) і 30 жінок (контрольна), в яких ця вагітність закінчилася строковими пологамі).

Параметри ЙТГ оцінено за рівнями вільного тироксину (fT4) і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові відповідно до норм ТТГ, рекомендованих Американською тиреодологічною асоціацією для першого триместру (0,1–2,5 Од/мл). Рівень йодної забезпеченості вагітних визначено за показником йодурії (Gutte—Kuntz у модифікації Dunn, 1993), ступінь аутоімунного ураження ЩЗ — за титром антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО).

Параметри, що характеризують ендокринну функцію хоріона, визначено за рівнем у сироватці крові прогестерону і хоріонічного гонадотропіну. Отримані показники оцінено щодо їх фізіологічних параметрів для відповідного терміну вагітності і представлено в одиницях вимірювання МОМ.

Визначення генетичних поліморфізмів тромбофілії, асоційованих із гемостазіологіч-

**Диференціально-прогностична таблиця
із використанням інформативності прогностичних коефіцієнтів показників, абс.**

Показник	Значення показника	Група обстежених		ПК	I
		основна (n=47)	контрольна (n=30)		
1. Маркери тромбофілії	Так	37	5	3,37	3,93
	Ні	10	25	-2,96	
2. Повторні епізоди загрози с/а під час цієї вагітності	Так	31	3	4,10	3,47
	Ні	16	27	-2,11	
3. Прогестерон (<1 МОМ)	Так	22	1	5,74	3,06
	Ні	25	29	-1,30	
4. ТТГ (>2,5 Од/мл)	Так	23	2	4,33	2,38
	Ні	24	28	-1,31	
5. АТ-ТПО (>50 Од/мл)	Так	28	4	3,25	2,27
	Ні	19	26	-1,66	
6. Гіпотироксинемія (fT4 <0,93 нг/дл)	Так	25	3	3,63	2,18
	Ні	22	27	-1,42	
7. Йодурія (мкг/л)	<49	14	2	3,25	1,37
	50–99	15	6	1,01	
	>100	18	22	-1,41	
8. Урогенітальна інфекція	так	20	4	2,52	1,01
	ні	27	26	-0,89	
9. Хоріонічний гонадотропін (МОМ)	<0,5	27	8	1,67	0,88
	0,51–1,5	20	22	-1,18	

ним та фолатним циклом, досліджено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): ген FII – протромбін, ген ITGB3- β -інтегрин, ген Серпін 1 (PAI-1) та MTR: 2756, MTHFR: 1298 та MTHFR: 677. Гетерозиготне і гомозиготне носійство інтерпретовано як ризик акушерських ускладнень, зокрема НВ.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програми Microsoft Excel 2010. Також застосовано метод неоднорідного послідовного аналізу, суттєвою перевагою якого, як і у випадку непараметричних критеріїв оцінки відмінностей, є можливість його застосування при будь-якому характері розподілу, що є важливим під час проведення саме медико-біологічних досліджень і дає змогу уникнути обмежень для нормального розподілу ознак у вибірках. У застосуванні послідовної діагностичної процедури оцінкою інформативності ознак є критерій Кульбака, який дозволяє оцінити не достовірність відмінностей між розподілами, а ступінь цих відмінностей. Особливістю патометричного алгоритму розпізнавання є «зупинка за Вальдом», яка полягає у припиненні роботи алгоритму по досягненні сумою прогностичних коефіцієнтів одного із двох діагностичних порогів, визначених виходячи із заздалегідь обраного припустимого рівня діагностичних помилок ($\leq 5\%$). Застосовано порогові з урахуванням імовірності помилки 0,05, 0,025 і 0,01. При цьому значення

порогів відповідно становили для $A_1 = 6,4; 8; 10$, для $A_2 = -6,4; -8; -10$ [2, 5].

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 дослідження та їх обговорення

Під час розрахунку відносної частоти діагностичних показників та обчислення їх статистичної значущості виявлено достовірні відмінності за точним методом Фішера (pTMФ) та співвідношенням шансів (OR [95% CI]) між клінічними групами лише за 9 із 21 дослідженого клініко-лабораторного показника. Ці 9 показників визначено як фактори ризику НВ, для яких розраховано прогностичні коефіцієнти (ПК) із подальшою оцінкою їх інформативності (I), відповідно до якої діагностичні показники упорядковано в міру її зменшення і наведено у вигляді диференціально-прогностичної таблиці (табл.), що є інформаційною основою роботи алгоритму, який базується на патометричній процедурі розпізнавання. Мінімальною інформативністю для включення ознаки в діагностичну таблицю є $I > 0,5$.

Достовірне збільшення частоти діагностики спадкових тромбофілій виявлене в 78,7% жінок основної групи порівняно із 16,7% жінок кон-

трольної (OR [95% CI] = 18,5 [5,6–60,7]), підтверджує існуючу на сьогодні концепцію мультифакторного характеру НВ, який реалізується взаємним потенціюванням алельного поліморфізму генів і факторів зовнішньої дії. Зокрема, йдеться про виявлений поліморфізм у генах FII – протромбін, ITGB3- β -інтегрин, Серпін 1 (PAI-1), MTR: 2756, MTHFR: 1298 та MTHFR: 677, асоційованих із гемостазіологічним, ендотеліальним каскадом та фолатним циклом, участь яких у процесі імплантації і плацентації на сьогодні є доведеною [8].

Важливою клінічною ознакою, яка має негативне прогностичне значення щодо НВ, є повторні епізоди підвищення тону мати, діагностовані методом ультразвукового дослідження (OR [95% CI] = 17,4 [4,6–66,4]). Лабораторним показником із найбільшим значенням співвідношення шансів між клінічними групами виявився рівень прогестерону <1 МОМ (25,5 [3,2–203,1]), який, попри очікування, не корелював із хоріонічним гонадотропіном (3,7 [1,4–10,0]). Відсутність достовірного корелятивного зв'язку може бути обумовлена застосованою загальноприйнятою методикою ранжування показників, що вимагатиме її вдосконалення в подальших дослідженнях. Також важливим у плані достовірної відмінності між групами став факт діагностованої методом ПЛР уrogenітальної інфекції в жінок із НВ (4,8 [1,5–16,0]).

Що стосується показників, які характеризують ЙТГ, найвище співвідношення шансів відмічалось (у порядку зменшення) для ТТГ (13,4 [2,9–62,9]), гіпотироксинемії (10,2 [2,7–38,4]), АТ-ТПО (9,6 [2,9–62,9]) і йодурії (4,4 [1,6–12,1]), що вказувало на прямий зв'язок між ризиком НВ і зміненими параметрами ЙТГ. Так, кратне збільшення частоти антитілоносійства, виявлене в жінок основної групи, у поєднанні з аналогічною динамікою ТТГ і fT4 підтверджує сучасну концепцію про існування як ТТГ-залежного, так і безпосередньо тиреоїдного механізму реалізації патогенного впливу АТ-ТПО при НВ [12]. Підвищення титру АТ-ТПО розглядається як елемент опосередкованого впливу через розвиток гіпотироксинемії, а з іншого боку, – як один із так званих екстратиреоїдних факторів. Воно є лише маркером недостатньої імунної толерантності організму вагітної, а відтак – може вважатися самостійною ланкою у каскаді подій, що призводять до переривання вагітності, зокрема, за рахунок продукції антитіл до хоріонічного гонадотропіну і антифосфоліпідних

антитіл. А це безпосередньо може призводити до реалізації тромбофілічних станів у плаценті [13, 14]. Порушення клітинного та гуморального імунітету при високому титрі АТ-ТПО пояснює високий ризик НВ у першому триместрі в пацієток навіть при нормальній функції ЩЗ [15], а гіпотироксинемія реалізується шляхом патогенного впливу на ангиогенез і продукцію цитокінів, проліферацію трофобласта і його інвазію [11, 16]. Аналогічні висновки стосовно ролі про- і протизапальних інтерлейкінів, а також судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) зроблені нами під час попередніх досліджень [3, 4].

Подальший аналіз отриманих результатів продовжено шляхом ілюстрації роботи алгоритму прогнозування. Робота алгоритму здійснюється методом послідовного обчислення ПК у чіткій відповідності, у порядку зменшення їх інформативності (табл.). Тобто наявність певної ознаки відображається в алгоритмі шляхом додавання відповідного значення ПК до попередніх, а її відсутність – шляхом додавання відповідного значення ПК зі знаком «-».

Наприклад, наявність показника «Маркери тромбофілії», із найвищим коефіцієнтом інформативності (I=3,93) під № 1 у таблиці, виражаємо шляхом включення в алгоритм ПК, що відповідає значенню «Так» (3,37), і початкова сума $S=0+3,37=3,37$. Порівнюємо отриману суму з прогностичними порогоми $-6,5 < -3,37 < 6,4$ (жодного з порогів не досягнуто). Далі: наявність в обстежуваній вагітній показника № 2 (I=3,47) «Повторні епізоди загрози с/а під час цієї вагітності» виражаємо значенням «Так» (ПК=4,10) і додаємо його до суми прогностичних коефіцієнтів $S=3,37+4,10=7,47$. Порівнюємо суму з прогностичними порогоми $-6,5 < 7,47 > 6,4$. Отже, перевищено поріг $A1=6,4$, який відповідає $p < 0,05$. Роботу алгоритму прогнозування закінчено, винесено рішення «Високий ризик НВ» ($p < 0,05$). Тобто наявність лише перших двох ознак (№ 1 і № 2) вже з достатньою імовірністю свідчить про високий ризик НВ.

Наводимо ситуацію, за якої в обстежуваній жінки не виявлено жодного з факторів тромбофілії. Враховуючи, що цей показник із найвищим коефіцієнтом інформативності (I=3,93) поданий під № 1 у таблиці, роботу алгоритму починаємо із включення в нього ПК, що відповідає значенню «Ні» (-2,96), і початкова сума $S=0-2,96=-2,96$. Порівнюємо отриману суму з прогностичними порогоми $-6,5 < -2,96 < 6,4$, тобто жодного з порогів не досягнуто. Далі:

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

наявність в обстежуваної вагітної показника № 2 (I=3,47) «Повторні епізоди загрози с/а під час цієї вагітності» виражаємо значенням «Так» (ПК=4,10) і додаємо його до суми прогностичних коефіцієнтів $S=-2,96+4,10=1,2$. Порівнюємо суму з прогностичними порогоми $-6,5 < 1,2 > 6,4$; тобто жодного з порогів не досягнуто. Наступний крок: показник № 3 «Прогестерон», який у цієї вагітної становить < 1 МОМ; відповідний ПК становить 5,74 і додається до суми прогностичних коефіцієнтів $S=-2,96+4,10+5,74=6,67$. Порівнюємо суму з прогностичними порогоми $-6,5 < 6,67 > 6,4$. Отже, перевищено поріг $A1=6,4$, який відповідає $p < 0,05$, і роботу алгоритму прогнозування закінчено, винесено рішення «Високий ризик НВ». Тобто за відсутності маркерів тромбофілії, але за наявності повторних епізодів загрози с/а під час цієї вагітності та рівня прогестерону у крові, нижче критично необхідного (< 1 МОМ), можна зробити висновок із достатньою ймовірністю ($p < 0,05$) про високий ризик НВ у цієї пацієнтки.

Наведені приклади, що показують принцип роботи алгоритму, дозволяють проаналізувати дані ПК для усіх 9 показників і виявити, що наявність лише перших трьох (№ 1, № 2 і № 3) ознак виражається сумою прогностичних коефіцієнтів $S=3,37+4,10+5,74=13,21$ та перевищує порогови $A1=6,4$ і навіть 10, що відповідає 99% ($p < 0,01$) ймовірності НВ.

Проте метою нашого дослідження є вивчення ролі параметрів ЙТГ у формуванні ризику НВ, тому моделюємо ситуацію, коли значущі «нетиреодні» параметри № 1, № 2 і № 3 у пацієнтки не діагностовані. Тоді, відповідно, сума їх ПК становить $S=-2,96+(-2,11)+(-1,30)=-6,37$. Порівнюємо суму з прогностичними порогоми $-6,5 < 1,2 > 6,4$; тобто жодного з порогів не досягнуто. У такому разі в обчислення включаються наступні за ієрархією (табл.) показники (№ 3, 4 ... 9) до досягнення сумою прогностичних коефіцієнтів (S) величини порога, який відповідає ймовірності 95%. Так, наступний показник № 4 «ТТГ ($> 2,5$ Од/мл)» (I=2,38) — значення «Так» (ПК=4,33); $S=-6,37+4,33=-2,04$ (порогів не досягнуто). Наступний показник № 5 «АТ-ТПО (> 50 Од/мл)» (I=2,27) — значення «Так» (ПК=3,25); $S=-6,37+4,33+3,25=1,21$ (порогів не досягнуто). Наступний показник № 6 «Гіпотироксинемія ($fT4 < 0,93$ нг/дл)» (I=2,18) — значення «Так» (ПК=3,63); $S=-6,37+4,33+3,25+3,63=4,84$ (порогів не досягнуто). Наступний показник № 7 «Йодурія

(мкг/л)» (I=1,31), який із 3 можливих, наведених у таблиці, дає, наприклад, значення «50–99» (ПК=1,01). У такому разі сума прогностичних критеріїв $S=-6,37+4,33+3,25+3,63+1,01=5,85$ (порогів не досягнуто). Якщо параметр «Йодурія (мкг/л)» дає значення « < 49 » (ПК=3,25), то $S=-6,37+4,33+3,25+3,63+3,25=8,09$ (перевищено поріг $A1=8$), роботу алгоритму прогнозування закінчено і винесено рішення «Високий ризик НВ» ($p < 0,025$).

Перевірку точності роботи алгоритму прогнозування проведено шляхом комплексного обстеження 18 жінок із діагностованим самовільним абортom у першому триместрі, які постійно проживають у регіоні із ЙД. Високий ризик НВ відмічено в 14 пацієнток, помилкових прогнозів — 4. Серед 22 породіль контрольної групи, які народжували в терміні 37–42 тижнів, результат алгоритму у вигляді «Низький ризик НВ» виявлено у 20 жінок. Чутливість прогнозування — 0,778; специфічність — 0,909. Коефіцієнт позитивної ймовірності (LH+) — 8,56 [2,23–33,0], негативної ймовірності (LH-) — 0,24 [0,10–0,59]. Випадків, коли після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з основних порогів, тобто прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації, не встановлено.

Отже, із наведених 9 статистично значущих прогностичних факторів НВ 4 показники характеризують стан ЙТГ. Їх самостійне прогностичне значення реалізується лише в сукупності, тобто коли сума (S) ПК показників № 4, № 5, № 6 і № 7 забезпечує перевищення емпіричного порога $A1=6,4$. Це, по-перше, вказує на необхідність включення в комплексне обстеження вагітних групи ризику щодо невиношування принаймні вказаних 4 параметрів, що характеризують ЙТГ. По-друге, слід наголосити, що перевищення емпіричного порога можливе тільки при значенні параметра «Йодурія» на рівні < 49 мкг/л (ПК=3,25), що відповідає середньотяжкому ступеню ЙД за класифікацією ВООЗ. У разі, коли значення «Йодурія» становить 50–99 (ПК=1,01), що відповідає легкому ступеню ЙД, або > 100 (ПК=-1,41), що свідчить про відсутність ЙД, сума ПК цих показників не перевищує порога $A1=6,4$ і виноситься рішення «Низький ризик НВ».

Таким чином, змінені параметри ЙТГ, обумовлені як дефіцитом йоду, так і аутоімунним компонентом, асоціюються зі збільшенням частоти НВ. Виявлений у ході цього дослідження та роботах інших авторів патогенетич-

ний зв'язок обґрунтовує доцільність комплексної оцінки ЙТГ під час планування вагітності в жінок із високим ризиком НВ. Враховуючи, що виявлені зміни ЙТГ діагностовані в першому триместрі, важливим є досягнення еутиреоїдного стану саме до початку вагітності, тому потребує застосування прекоцепційного підходу до медикаментозної корекції йодно-тиреоїдного статусу.

Висновки

Виявлені порушення ЙТГ є одним із вагомих факторів ризику НВ, який реалізується шляхом розвитку гіпотироксинемії, спричиненої як аутоімунним ураженням тканини ЩЗ, так і дефіцитом йоду тяжкого ступеня. Застосування патометричного алгоритму дає змогу виокремити роль вказаних факторів серед інших ключових факторів НВ, враховуючи як

монофакторний, так і їх поєднаний вплив у патогенезі НВ. Це особливо актуально для жінок із різним йодно-тиреоїдним статусом, характерним в умовах природного ЙД. Тому обґрунтованим є комплексне дослідження маркерів ЙТГ (ТТГ, fT4, титру АТ-ТПО, йодурії) на етапі планування вагітності, враховуючи тривалість медикаментозної корекції для досягнення еутиреоїдного стану.

Перспективи подальшого розвитку у даному напрямку

Наведена прогностична модель аналогічним способом може бути застосована для оцінки факторів ризику будь-якої акушерської патології шляхом виявлення найбільш інформативних клініко-лабораторних параметрів та побудови відповідного алгоритму.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antipkin YuG, Davydova YuV. (2012). Osnovnyie napravleniya razvitiya perinatalnoy meditsiny. Reproaktiv. endokrinologiya. 2: 5–7 [Антипкин ЮГ, Давыдова ЮВ. (2012). Основные направления развития перинатальной медицины. Репродуктив. эндокринология. 2: 5–7].
2. Herzanych SO. (2008). Antytilya do tyroperoksydazy i funktsiia shchytovodnoy zalyozy u vahitnykh v umovakh pryrodnoho yodnoho defitsytu. Pediatriia, akusherstvo ta hinekologhiia. 4: 42–49 [Герзанич С.О. (2008). Антитіла до тиропероксидази і функція щитовидної залози у вагітних в умовах природного йодного дефіциту. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 4: 42–49].
3. Herzanych SO. (2008). Antytilya do tyroperoksydazy i funktsiia shchytovodnoy zalyozy u vahitnykh v umovakh pryrodnoho yodnoho defitsytu. Pediatriia, akusherstvo ta hinekologhiia. 6: 74–77 [Герзанич С.О. (2008). Антитіла до тиропероксидази і функція щитовидної залози у вагітних в умовах природного йодного дефіциту. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 6: 74–77].
4. Herzanych SO, Zadorozhna TD, Dashkevych Vle. (2011). Morfolohichna ta imunohistokhimichna kharakterystyka platsent zhynok iz riznym yodnym zabezpechenniam pid chas vahitnosti. Zdorove zhenschyny. 6 (62): 90–94 [Герзанич С.О., Задорожна Т.Д., Дашкевич В.Є. (2011). Морфологічна та імуногістохімічна характеристика плацент жінок із різним йодним забезпеченням під час вагітності. Здоров'я жінки. 6 (62): 90–94].
5. Gubler EV. (1990). Informatika v patologii, klinicheskoy meditsine i pediatrii. Leningrad: Meditsina: 176 [Гублер ЕВ. (1990). Информатика в патології, клінічeskой медицині і педіатрії. Ленінград: Медицина: 176].
6. Dashkevych Vle, Herzanych SO, Bulyk LM. (2007). Funktsionalnyi stan shchytovodnoy zalyozy pry nevinoshuvanni vahitnosti v umovakh riznoi yodnoi zabezpechenosti. Reproduktyvnoe zdorove zhenschyny. 2: 84–87 [Дашкевич В.Є., Герзанич С.О., Булик Л.М. (2007). Функціональний стан щитовидної залози при невиношуванні вагітності в умовах різної йодної забезпеченості. Репродуктивне здоров'я жінки. 2: 84–87].
7. Zhabchenko IA. (2018). Habitual miscarriage: what you should do and what you should not do (Review). Health of woman. 1 (127): 9–14 [Жабченко ІА. (2018). Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід. Здоров'я жінки. 1 (127): 9–14]. doi 10.15574/HW.2018.127.9
8. Arias-Sosa LA, Acosta ID, Lucena-Quevedo E, Moreno—Ortiz H., Esteban-Perez C, Forero-Castro M. (2018). Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. J Assist Reprod Genet. 35 (3): 355–366.
9. Glinor D. (2007). The importance of iodine nutrition during pregnancy. Public Health Nutr. 12 (10): 1542–1546.
10. Van der Haar F, Gerasimov G, Tyler VQ, Timmer A. (2011). Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region during the decade 2000–09: Experiences, achievements, and lessons learned. Food and Nutrition Bulletin. 4 (32) (supplement). United Nations University Press: 294.
11. Haixia Liu, Zhongyan Shan, Chenyan Li, Jinyuan Mao. (2014). Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Thyroid. 24 (11): 1642–1649.
12. Hui He, Shuang Jing, Fei Gong, Yue Qiu Tan, Guang Xiu Lu, Ge Lin. (2016). Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis. Taiw J Obstet Gynecol. 55 (2): 159–165.
13. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. (2006). Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab. 91 (7): 2587–25891.
14. Prummel MF, Wiersinga WM. (2004). Thyroid autoimmunity and miscarriage. Eur J Endocrinol. 150 (6): 751–755.
15. Stagnaro—Green A. (2011). Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? J Thyroid Res. 2011: 8419–8449.
16. Thangaratnam Sh, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. (2011). Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. Br Med J. 342 (7806): d2616.

Відомості про авторів:

Герзанич Святослав Омелянович — д.мед.н., проф. каф. акушерства та гінекології ДВУЗ «Ужгородський національний університет». Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0001-7065-0795>.

Мулеса Оксана Юрївна — к.тех.н., доц., доц. каф. кібернетики та прикладної математики ДВУЗ «Ужгородський національний університет». Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <http://orcid.org/0000-0002-6117-5846>.

Лоя Надія Олександрівна — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології ДВУЗ «Ужгородський національний університет». Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0002-1698-8661>.

Гецько Наталія Василівна — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології ДВУЗ «Ужгородський національний університет». Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0001-6040-3942>.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2019 р.; прийнята до друку 13.12.2019 р.

Г.О. Гребінченко, І.Ю. Гордієнко, О.М. Тарапунова, О.К. Слепов
Можливості двовимірного ультразвукового дослідження для оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку при вродженій діафрагмальній килі у плода

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 10-15; doi 10.15574/PP.2019.80.10

For citation: Grebichenko GO, Gordienko IY, Tarapurova OM, Slepov OK. (2019). Two-dimensional ultrasound examination for assessment of the degree of liver herniation into the chest in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 10-15. doi 10.15574/PP.2019.80.10

Мета — розробити спосіб оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку у плодів із вродженою діафрагмальною килою при двовимірному ультразвуковому дослідженні; визначити порогові показники і запропонувати робочу клінічну класифікацію ступенів герніації печінки.

Пацієнти та методи. Проаналізовано дані ультразвукових досліджень плодів, як пацієнтів, з ізольованою вродженою діафрагмальною килою та відомими постнатальними клінічними наслідками. Виміряно площу легень і герніюваної частки печінки в стандартному поперечному зрізі грудної клітки плода на рівні 4-камерного зрізу серця з подальшим обчисленням печінково-легеневого індексу — відношення площі герніюваної частки печінки до площі легень. Порівняно показники у групах, залежно від клінічних наслідків у новонароджених, із використанням t-критерію Стьюдента. Визначено пороговий показник за допомогою ROC-аналізу. Розраховано операційні характеристики діагностичного тесту за допомогою 4-польних таблиць.

Результати. Лівобічна діафрагмальна кила з герніацією печінки виявлена у 92,9%, правобічна — у 7,1%. Середній термін пренатальної оцінки становив 32,5±6,2 тижня вагітності (діапазон — 20–38 тижнів). Серед новонароджених 35,7% (n=10) були прооперовані й вижили, 64,3% (n=18) померли. Середній показник печінково-легеневого індексу в групі зі сприятливими наслідками становив 0,798±0,325 (діапазон — 0,432–1,326), у групі з неонатальною смертю — 2,153±0,931 (діапазон — 1,176–5,276), різниця була статистично достовірною (p<0,001). Визначено пороговий показник індексу 1,2 з оптимальними операційними характеристиками (чутливість — 94,4%, специфічність — 90,0%, точність — 92,85%). Розроблено робочу клінічну класифікацію ступенів герніації печінки в грудну клітку: а) індекс <1,0 — герніація легкого ступеня (виживання новонароджених — 100%); б) індекс 1,0–1,5 — герніація середнього ступеня (виживання — 50%), с) індекс >1,5 — герніація тяжкого ступеня (виживання — 0%).

Висновки. Печінково-легеневий індекс є новим методом кількісної оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку у плодів із діафрагмальною килою при двовимірному ультразвуковому дослідженні. Цей індекс можна використовувати в комплексі з іншими маркерами для прогнозування постнатальних наслідків, планування ведення вагітності, пологів і спеціалізованої допомоги новонародженим.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглядалися комісією з питань етики при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» на етапі планування НДР. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна кила, герніація печінки.

Two-dimensional ultrasound examination for assessment of the degree of liver herniation into the chest in fetuses with congenital diaphragmatic hernia

G.O. Grebichenko, I.Y. Gordienko, O.M. Tarapurova, O.K. Slepov

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to develop a method for assessing the degree of liver herniation into the chest in fetuses with congenital diaphragmatic hernia by two-dimensional ultrasound examination, to determine cut-off values and to propose a working clinical classification of the degrees liver herniation.

Patients and methods. Analysis of ultrasound data of fetuses as patients with isolated congenital diaphragmatic hernia and known postnatal clinical outcome. Measurement of lungs' and herniated liver areas were performed in a standard cross section of fetal thorax, at the level of a four-chamber view, liver-to-lung area ratio was calculated dividing the area of liver by the lungs area. Comparison of data in groups according to postnatal clinical outcome was performed using Student's t-test, determination of cut-off by ROC analysis, calculation of operative characteristics of diagnostic test using contingency tables.

Results. In 92.9% there was a left diaphragmatic hernia, in 7.1% — right. The mean term of prenatal evaluation was 32.5±6.2 weeks of gestation (range — 20–38 weeks). Among newborns, 35.7% (n=10) were operated and survived, and 64.3% died (n=18). The mean liver-to-lung area ratio in the group with favorable outcome was 0,798±0,325 (range — 0,432–1,326), in the group with neonatal death — 2,153±0,931 (range — 1,176–5,276), the difference was statistically significant (p<0.001). An optimal cut-off value 1.2 was identified, with best operational characteristics (sensitivity — 94.4%, specificity — 90.0%, accuracy — 92.85%). A working clinical classification of liver herniation degrees was proposed: a) index <1.0 — mild liver herniation (100% survival rate); b) index 1.0–1.5 — significant (survival rate — 50%), c) index >1.5 — severe (survival rate — 0%).

Conclusions. Liver-to-lung area ratio can be a new tool for quantitative assessment of the degree of liver herniation into the chest in fetuses with congenital diaphragmatic hernia by two-dimensional ultrasound. It can be used in complex with other markers for prediction of neonatal outcome and planning management of pregnancy, delivery and specialized help to neonate.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine». The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, liver herniation.

Возможности двумерного ультразвукового исследования для оценки степени герниации печени в грудную клетку при врожденной диафрагмальной грыже у плода

А.А. Гребиниченко, И.Ю. Гордиенко, Е.Н. Тарапурова, А.К. Слепов

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — разработать способ оценки степени герниации печени в грудную клетку у плодов с врожденной диафрагмальной грыжей при двумерном ультразвуковом исследовании, определить пороговые показатели и предложить рабочую клиническую классификацию степеней герниации печени.

Пациенты и методы. Проанализированы данные ультразвуковых исследований плодов, как пациентов, с изолированной врожденной диафрагмальной грыжей и известными постнатальными клиническими исходами. Измерена площадь легких и часть печени в стандартном поперечном срезе грудной клетки плода на уровне 4-камерного среза сердца, с последующим вычислением печеночно-легочного индекса — отношения площади печени к площади легких. Сравнены показатели в группах, в зависимости от клинических исходов у новорожденных, с использованием t-критерия Стьюдента. Определен пороговый показатель с помощью ROC-анализа. Рассчитаны операционные характеристики диагностического теста при помощи 4-полных таблиц.

Результаты. В 92,9% определена левосторонняя диафрагмальная грыжа, в 7,1% — правосторонняя. Средний срок пренатальной оценки составил 32,5±6,2 недель беременности (диапазон — 20–38 недель). Среди новорожденных 35,7% (n=10) были прооперированы и выжили, 64,3% (n=18) умерли. Средний показатель печеночно-легочного индекса в группе с благоприятными исходами составил 0,798±0,325 (диапазон — 0,432–1,326), в группе с неонатальной смертью — 2,153±0,931 (диапазон — 1,176–5,276), разница была статистически достоверной (p<0,001). Определен пороговый показатель индекса 1,2 с оптимальными операционными характеристиками (чувствительность — 94,4%, специфичность — 90,0%, точность — 92,85%). Разработана рабочая клиническая классификация степеней герниации печени в грудную клетку: а) индекс <1,0 — герниация легкой степени (выживание новорожденных 100%); б) индекс 1,0–1,5 — герниация средней степени (выживание — 50%), в) индекс >1,5 — герниация тяжелой степени (выживание — 0%).

Выводы. Печеночно-легочный индекс является новым методом количественной оценки степени герниации печени в грудную клетку у плодов с диафрагмальной грыжей при двумерном ультразвуковом исследовании. Он может использоваться в комплексе с другими маркерами для прогноза постнатальных исходов, планирования ведения беременности, родов и специализированной помощи новорожденным.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Материалы исследования рассмотрены комиссией по вопросам этики при ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» на этапе планирования НИР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. На проведение исследований получено информированное согласие.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, герниация печени.

Вступ

Вроджена діафрагмальна кила (ВДК) — це складна вада розвитку, яка виникає внаслідок порушення формування діафрагми з утворенням отворів різних розмірів і локалізації; через отвір органи черевної порожнини проникають у грудну клітку (ГК) [5]. Водночас спостерігається суттєве комплексне ураження легень, наслідком чого є їх гіпоплазія, та легенева гіпертензія, що є основними причинами захворюваності й смертності при ВДК [10, 12]. Існують дані про первинне ураження закладки легень, також у динаміці вагітності порушується формування легень, обумовлене компресією органами черевної порожнини та зрушеннями органами межистіння [12]. Запропоновано гіпотезу «подвійного удару» (dual-hit hypothesis) для пояснення механізмів внутрішньоутробного ураження легень при ВДК [9].

Вроджена діафрагмальна кила є вадою, що потребує хірургічної корекції після народження. Однак ця патологія має широкий спектр анатомічних і клінічних варіантів, і не у всіх випадках, через тяжкий стан новонароджених, можна провести оперативне лікування [4]. Постнатальні наслідки варіюють від повного одужання після оперативного лікування до тяжкої інвалідності й смерті [2, 4, 5]. За відсутності супутньої патології постнатальні та післяопераційні наслідки визначаються сту-

пенем гіпоплазії легень і наявністю легеневої гіпертензії [2, 5].

Наразі пренатальна оцінка ступеня тяжкості патологічного процесу при ізольованій ВДК проводиться переважно шляхом визначення ступеня гіпоплазії легень плода при ультразвуковому дослідженні (УЗД) і магнітно-резонансній томографії (МРТ). Вимірюють розміри легень (лінійні розміри, площа, об'єм), обчислюють певні співвідношення (індекси) для оцінки відповідності розмірів легень терміну вагітності, визначення ступеня гіпоплазії та прогнозування постнатальних наслідків [16].

До найбільш широковживаних індексів при двовимірному УЗД належать легенево-краніальний (lung-to-head ratio — LHR) [14] і легенево-торакальний (lung-thorax transverse area ratio — L/T R) [7]. LHR є відношенням розрахованої площі легень до окружності голівки, він збільшується з терміном вагітності, тому використовується у вигляді відношення показника, визначеного в конкретному випадку, до нормативного у відповідному терміні вагітності (observed to expected LHR, O/E LHR) [8]. L/T R є відношенням площі легень до площі ГК плода і не залежить від терміну вагітності. Індекс передбачає вимірювання обох легень, проте в переважній більшості випадків іпсилатеральна легеня на рівні 4-камерного зрізу сердца не візуалізується [7].

У відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» розробили та використовують для оцінки прогнозу легенево-феморальний індекс [1], а також відношення площі легені до очікуваної в даному терміні [3], які вирізняються мінімальною кількістю додаткових вимірювань і розрахунків.

Герніяція печінки в ГК є окремим важливим фактором несприятливого прогнозу, оскільки доведено значне зростання летальності в подібних випадках [15]. Цей маркер використовують у вигляді бінарної характеристики – «liver-up» («печінка вверху») або «liver-down» («печінка внизу») [11]. Останнім часом з'явилися методи кількісної оцінки ступеня герніяції печінки в ГК на МРТ. Це обчислення відношення об'єму гернійованої частки печінки відносно об'єму ГК плода – MRI-LiTR (liver/thoracic volume ratio) [6], та визначення відношення об'єму гернійованої частки печінки до загального об'єму печінки – %LH (the ratio of herniated liver volume to total fetal liver volume) [13]. Однак МРТ є дорогавартісною високотехнологічною діагностичною методикою, при цьому не враховує повною мірою стан легень плода.

Для оцінки ступеня герніяції печінки на УЗД запропоновано індекс, який передбачає обчислення відношення площі печінки до площі ГК плода (ultrasonographic liver-to-thoracic area ratio – US-LiTR) при скануванні в поперечній площині на рівні 4-камерного зрізу серця [19]. Однак він також не здатний повною мірою визначити ступінь тяжкості

патологічного процесу, оскільки потребує додаткової оцінки стану легень.

Мета дослідження – розробити спосіб оцінки ступеня герніяції печінки в ГК у плодів із ВДК при двовимірному УЗД; визначити порогові показники та запропонувати робочу клінічну класифікацію ступенів герніяції печінки.

Матеріали та методи дослідження

У відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» проаналізовано дані 200 плодів, як пацієнтів, із ВДК, обстежених у 2007–2018 рр. Під час обстеження використано методики пренатального сканування, які розроблялися з 1984 р, їх ефективність підтверджена патентами на винахід. УЗД проведено на УЗ-сканерах HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX. Під час УЗД діагностовано і детально описано супутню патологію, визначено бік дефекту діафрагми та обсяг органів черевної порожнини в ГК, з акцентом на наявність/відсутність герніяції печінки в ГК. Проведено біометрію плода, виміряно площу легень і гернійованої частки печінки в стандартному поперечному зрізі ГК плода на рівні клапанів серця (4-камерний зріз серця) за допомогою функції обведення їх контурів безперервною лінією (manual tracing).

Проаналізовано відношення біометричних показників у групах плодів з ізольованою ВДК, залежно від клінічних постнатальних наслідків, із використанням критерію Стьюдента для середніх показників, відмінності вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$. ROC-аналіз використано для отримання оптимальних порогових значень, 4-польні таблиці – для розрахунку операційних характеристик діагностичного тесту. Статистичну обробку даних проведено за допомогою комп'ютерної програми MS Excel 2010.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглядалися комісією з питань етики при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» на етапі планування НДР.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів ізольована ВДК відмічалася в 146 випадках, з них у 88,3%



Рис. Вимірювання площі печінки (а) і контрлатеральної легені (б) за допомогою функції мануального обведення контурів (trase) при ультразвуковому скануванні грудної клітки плода з вродженою діафрагмальною килєю у поперечній площині на рівні 4-камерного зрізу серця. Іпсилатеральна легеня в даному зрізі не візуалізується. Термін вагітності – 23–24 тиж. ПЛІ – 2,23. Новонароджений не оперований, помер

(n=129) – лівобічна, у 10,3% (n=15) – правобічна, у 1,4% (n=2) – двобічна кила.

Герніація печінки в ГК визначалася у 91 плода: у 74 (57,3%) із 129 плодів з ізольованою лівобічною килою, у 15 (100,0%) плодів із правобічною, а також в обох (100,0%) випадках двобічної кили. Оскільки при двобічних ВДК жодна з легень не візуалізувалася на рівні 4-камерного зрізу серця, ці випадки виключалися з аналізу.

Враховуючи дані зв'язку між ступенем гіпоплазії легень і герніацією печінки в грудну клітку з погіршенням постнатальних наслідків у пацієнтів із ВДК, проведено пошук можливостей одночасної оцінки цих двох прогностично важливих параметрів – зокрема, можливості оцінити розміри гернійованої частки печінки відносно розмірів легень. Математичне поєднання відношення площі частки печінки до площі ГК плода (US-LiTR) [19], та легенево-торакального індексу (L/T R) [7] зрештою дало індекс відношення площі печінки до площі легень – печінково-легеневий індекс (ПЛІ).

Методологія визначення ПЛІ. При УЗ-скануванні ГК плода з ВДК у поперечній площині отримують стандартний зріз на рівні клапанів серця (4-камерний зріз серця). Вимірюють площу печінки за допомогою функції мануального обведення її контурів (manual tracing), одиниці виміру – мм² (рис. а). Потім за допомогою функції мануального обведення контурів (trase) вимірюють площу обох легень або лише контрлатеральної легені, якщо іпсилатеральна легеня не візуалізується в даному зрізі, одиниці виміру – мм² (рис. б). ПЛІ є відношенням показника площі печінки до показника площі легень.

Проаналізовано показники ПЛІ у 28 випадках ізольованої ВДК, при яких вагітність закін-

чилися пологами, з відомими клінічними наслідками в новонароджених: 26 випадків лівобічної ВДК і 2 – правобічної. Серед новонароджених 35,7% (n=10) були прооперовані та вижили, 64,3% (n=18) померли. Серед новонароджених, які не вижили, 66,7% (n=12) не були прооперовані, решта 33,3% (n=6) померли після операції. Для порівняння: смертність новонароджених з ізольованою ВДК у метааналізі 2010 р. [15] становила 54,5%, за відсутності герніації печінки – 25,5%; практично всі первинні дослідження, проаналізовані в цьому метааналізі, проводилися в клініках високорозвинених країн (США, Бельгія, Німеччина, Іспанія, Франція, Велика Британія, Японія).

У 96,4% випадків іпсилатеральна легеня на рівні 4-камерного зрізу серця не візуалізувалася, і розрахунок індексу проводився до площі лише контрлатеральної легені. Для порівняння розраховувалися найбільш поширені терміннезалежні легеневі прогностичні індекси: легенево-феморальний, відсоток наявної площі легені від очікуваної в зазначеному терміні, O/E LHR та L/T R. Результати обчислення ПЛІ і прогностичних легневих індексів залежно від клінічних наслідків для новонароджених наведено в таблиці.

Аналіз даних показав наявність статистично високодостовірних відмінностей показників ПЛІ, а також всіх легневих індексів – легенево-феморального, відсотка наявної площі легені від очікуваної, O/E LHR та L/T R у групах із позитивними і негативними клінічними наслідками.

Оптимальний пороговий показник для прогнозування неонатальної смертності (точка відліку, *cut-off value*), отриманий за допомогою ROC-аналізу, в нашій популяції становив 1,2.

Таблиця

Характеристика пацієнток та прогностичні індекси відповідно до клінічних наслідків у новонароджених

Ознака	Клінічна група		p
	новонароджені вижили (n=10)	новонароджені померли (n=18)	
Вік вагітних, роки (M±σ)	21,7±4,9	26,5±4,5	0,0144*
Термін пренатального обстеження, тижні (M±σ)	33,3±5,4	32,0±6,8	0,6081
Бік дефекту (абс., %)			
— лівобічна кила	9 (90,0 %)	17 (94,4 %)	0,6711
— правобічна кила	1 (10,0 %)	1 (5,6 %)	0,6711
ПЛІ (M±σ)	0,797±0,325	2,153±0,931	0,0002*
Легенево-феморальний індекс (M±σ)	0,511±0,055	0,388±0,098	0,0012*
Відношення показника площі до нормативного, % (M±σ)	46,6±10,2	29,7±12,3	0,0012*
O/E LHR, % (M±σ)	51,2±16,2	31,23±13,58	0,0018*
L/T R (M±σ)	0,11±0,04	0,063±0,026	0,0008*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні операційні характеристики діагностичного тесту при цьому пороговому значенні:

- чутливість — 94,4%;
- специфічність — 90,0%;
- прогностична значущість позитивного результату — 94,4%;
- прогностична значущість негативного результату — 90,0%;
- точність — 92,9%.

Для клінічного використання ПЛІ запропоновано таку робочу класифікацію ступенів герніації печінки в грудну клітку при ВДК у плода відповідно до клінічних наслідків для новонароджених:

а) ПЛІ <1,0 — герніація печінки легкого ступеня, при якій очікується висока вірогідність виживання новонародженого; у дослідженій групі виявлено в 7 (25,0%) із 28 випадків, вижило 100% дітей;

б) ПЛІ 1–1,5 — герніація печінки середнього ступеня; у дослідженій групі визначено в 6 випадках (21,4%), смертність — 50%;

в) ПЛІ >1,5 — герніація тяжкого ступеня, при якій очікується висока летальність; у дослідженій групі визначено в 15 (53,6%) випадках, смертність — 100%.

На розроблену методику отримано рішення про видачу патенту на винахід «Спосіб визначення ступеня герніації печінки в грудну клітку

у плодів з вродженою діафрагмальною килею», заявка а201807161 від 26.06.2018.

Висновки

Герніація печінки в грудну клітку у плодів із ВДК визначалася в 57,3% випадків при лівобічній, у 100,0% — при правобічній і двобічній килах. Смертність за такого клінічного варіанту ВДК була дуже високою і в групі з ізольованими ВДК дорівнювала 64,3%. Проте розмір частки печінки, яка знаходиться в ГК, суттєво впливає на прогноз. Запропонований ПЛІ є новим методом кількісної оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку у плодів із ВДК при двовимірному УЗД. Його можна використовувати в комплексі з іншими прогностичними маркерами для уточнення пренатального діагнозу, визначення ступеня тяжкості патологічного процесу при ВДК і предикції постнатальних наслідків, що дасть змогу обрати коректну тактику ведення вагітності і пологів, а також спланувати надання спеціалізованої допомоги новонародженому. Подальші дослідження необхідні для валідації ПЛІ, калібрування порогових показників для різних термінів вагітності і різних клінічних умов, а також для розробки прогностичних моделей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Hordiienko Iu, Hrebinichenko HO, Slieпов OK, Veselskiy VL, Tarapurova OM, Nidelchuk OV, Nosko AO. (2013). Novyi lehenovo-femoralnyi indeks v prenatalni diahnostytsii hipoplazii leheniv u ploda. Zdorove zhenshchiny. 9: 143–146 [Гордієнко ІЮ, Гребініченко ГО, Слєпов ОК, Весельський ВЛ, Тарапурова ОМ, Нідельчук ОВ, Носко АО. (2013). Новий легеново-феморальний індекс в пренатальній діагностиці гіпоплазії легень у плода. Здоров'я жінчини. 9: 143–146].
2. Hordiienko Iu, Hrebinichenko HO, Tarapurova OM, Velychko AV. (2018). Varianty prenatalnoi ultrazvukovoї kartyny pry vrodzhenii diafrahmalnii kyli u ploda. Luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya. 4: 12–21 [Гордієнко ІЮ, Гребініченко ГО, Тарапурова ОМ, Величко АВ. (2018). Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 4: 12–21].
3. Grebinichenko GO, Gordienko IYu, Tarapurova OM, Slieпов OK, Veselskiy VL, Nidelchuk OV, Nosko AO, Velychko AV. (2014). An assessment of the degree of fetal lung hypoplasia with two dimensional ultrasound. Perinatologiya i pediatriya. 3 (59): 21–25 [Гребініченко ГО, Гордієнко ІЮ, Тарапурова ОМ, Слєпов ОК, Весельський ВЛ, Нідельчук ОВ, Носко АО, Величко АВ. (2014). Визначення ступеня гіпоплазії легень у плода при двовимірному ультразвуковому дослідженні. Перинатологія і педіатрія. 3 (59): 21–25]. doi 10.15574/PP.2014.59.21
4. Slieпов OK, Ponomarenko OP, Soroka VP, Slieпова LF, Khrystenko VV, Hordiienko Iu, Tarapurova OM, Lutsenko SV, Dzham OP, Zhuravel AO. (2011). Prychyny pryrodnoi smertnosti novonarodzhenykh z pryrodzhenoiu diafrahmalnoiu hryzheiu. Perinatologiya i pediatriya. 3: 25–27 [Слєпов ОК, Пономаренко ОП, Сорока ВП, Слєпова ЛФ, Христенко ВВ, Гордієнко ІЮ, Тарапурова ОМ, Луценко СВ, Дзам ОП, Журавель АО. (2011). Причини природної смертності новонароджених з вродженою діафрагмальною грижею. Перинатологія і педіатрія. 3: 25–27].
5. Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HP, Pober BR. (2012). Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients. Pediatr Dev Pathol. 15 (4): 265–274.
6. Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Dymarkowski S, Deprest J. (2008). Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol. 32 (5): 627–632.
7. Hasegawa T, Kamata S, Imura K, Ishikawa S, Okuyama H, Okada A, Chiba Y. (1990). Use of lung-thorax transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. J Clin Ultrasound. 18: 705–709.
8. Jani JI, Nicolaidis KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J; Antenatal-CDH-Registry Group. (2007). Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol. 30 (1): 67–71.
9. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. (2000). Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model

- of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol.* 156: 1299–1306.
10. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. (1971). Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg.* 58 (5): 342–346.
 11. Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, Honna T, Itoh Y, Nakamura T, Morikawa N, Shimizu N, Kashima K, Hayashi S, Sago H. (2005). Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg.* 40 (12): 1827–1832.
 12. Laudy JA, Wladimiroff JW. (2000). The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 16 (5): 482–494.
 13. Lazar DA, Ruano R, Cass DL, Moise KJ Jr, Johnson A, Lee TC, Cassady CI, Olutoye OO. (2012). Defining «liver-up»: does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg.* 47 (6): 1058–1062.
 14. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. (1996). Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 31 (1): 148–151.
 15. Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. (2010). Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 35(5): 609–614.
 16. Ruano R, Takashi E, Da Silva VV, Campos JADB, Tannuri U, Zugaib M. (2012). Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 39: 42–49.
 17. Sabharwal AJ, Davis CF, Howatson AG. (2000). Post-mortem findings in fetal and neonatal congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 10 (2): 96–99.
 18. Shanmugam HBL. (2017). Epidemiology and Prognosis of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Cohort Study in Utah. *Birth Defects Res.* 1. 109 (18): 1451–1459.
 19. Werneck Britto IS, Olutoye OO, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes C, Belfort MA, Lee W, Ruano R. (2015). Quantification of liver herniation in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia using two-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 46: 150–154.

Відомості про авторів:

Гребініченко Ганна Олександрівна — к.мед.н., ст. дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8, тел. (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0003-4391-6724>

Гордієнко Ірина Юрівна — д.мед.н., проф., зав. відділенням медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-7594-4880>

Тарапура Олена Миколаївна — к.мед.н., пров.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-3249-5872>

Слепов Олександр Костянтинович — д.мед.н., проф., зав. відділенням хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <http://orcid.org/0000-0002-6976-1209>

Стаття надійшла до редакції 04.08.2019 р.; прийнята до друку 30.11.2019 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Л.В. Калугіна, Т.Д. Задорожна, Т.І. Юско

Клініко-морфологічні особливості хронічного сальпінгофориту з різними варіантами перебігу в жінок репродуктивного віку

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 16-23; doi 10.15574/PP.2019.80.16

For citation: Kalugina LV, Zadorozhna TD, Yusko TI. (2019). Clinical and morphological features of chronic salpingoophoritis with different variants of the course in women of reproductive age. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 16-23. doi 10.15574/PP.2019.80.16

Мета — дослідити структуру мікробіому піхви та ендометрія у зіставленні особливостей морфофункціонального стану та імуногістохімічних характеристик ендометрія в жінок із хронічним сальпінгофоритом (ХСО) за різних варіантів перебігу.

Пацієнти та методи. Обстежено 141 жінку із ХСО, середній вік становив 28±5,9 року. До I групи увійшли 69 пацієток із ХСО, до II групи — 72 пацієнтки із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, контрольну групу становили 30 здорових жінок аналогічного віку.

Результати. Аналіз клінічної картини та особливостей перебігу ХСО і ХСО, ускладненого гідросальпінксом, показав, що такі пацієнтки страждали насамперед на больовий синдром (78,3% і 95,8%), дисменорею (26,1% і 43,1%), диспареунію (28,9% і 47,2%), що призводило до безпліддя (від 24,6% до 61,1%) пацієток із ХСО залежно від типу перебігу, при цьому переважало первинне безпліддя, що становило 21,7% і 44,4%. Зміни мікробіоценозу піхви в жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, порівняно з показниками групи ХСО, характеризувалися збільшенням колонізації умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на тлі зниженої концентрації лактобактерій (менше 10⁷ КУО/мл) і достовірно вищою частотою асоціації 3 і більше бактеріальних культур, у т.ч. інфекцій, що передаються статевим шляхом (*Chlamydia trachomatis* — 21,3% і 4,0% відповідно, *Ureaplasma urealiticum/parvum* — 48,9% і 26,5%, *Gardnerella vaginalis* — 68,1% і 44,9%). Оцінка структури мікробіому ендометрія цих пацієток показала інфікування умовно-патогенною і патогенною флорою у 65,31% випадків пацієток із ХСО та 83% жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, а також колонізацію *Mycoplasma hominis* у 14,3% і 12,8% відповідно, *Ureaplasma urealiticum/parvum* у 14,9% і 8,1% випадків відповідно; з біоптату ендометрія здорових жінок виявлені інфекції висівалися у 6,6% і 3,3% відповідно. Аналіз структури морфофункціонального стану та імуногістохімічних характеристик ендометрія виявив, що в жінок із гідросальпінксом переважали поліпи ендометрія (31,91% проти 12,5% у I групі), хронічний ендометрит (25,53% і 38,78%) та мікрополіпи, поряд із гіперплазією ендометрія без атипії (12,77% і 10,2%).

Висновки. Таким чином, найбільш клінічно значущими симптомами ХСО, ускладненого гідросальпінксом, є больовий синдром, дисменорея, диспареунія. Для мікробіоти піхви жінок із ХСО, ускладненим гіросальпінксом, є характерним збільшення колонізації: умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою на тлі зниженої концентрації лактобактерій; достовірно вищою частотою асоціації 3 і більше бактеріальних культур. Більш виражений характер мікробіому ендометрія в цих жінок, імовірно, пов'язаний із періодичним дренаванням гідросальпінксу в порожнину матки. Субфертильність і безплідність жінок із гідросальпінксом можуть бути пов'язані не тільки із трубним фактором, а передусім із високою частотою гіперпроліферативної патології ендометрія та хронічним ендометритом унаслідок хронічної інфекції.

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

Ключові слова: хронічний сальпінгофорит, гідросальпінкс, ендометрій, поліпи, мікробіом піхви та ендометрія, хронічний ендометрит.

Clinical and morphological features of chronic salpingoophoritis with different variants of the course in women of reproductive age

L.V. Kalugina, T.D. Zadorozhna, T.I. Yusko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to investigate the structure of the vaginal microbiome and the endometrium in comparison with the features of the morphofunctional state and immunohistochemical characteristics of endometrium in women with chronic salpingoophoritis (CHF) with different variants of the course.

Patients and methods. 141 women with CHF were examined, the average age was 28±5.9 years, group I included 69 patients with CHF, group II formed 72 patients with CHF, which became more difficult to develop of similar age.

Results. Analysis of the clinical picture and features of the course of CHF and CHF in combination with hydrosalpinx showed that such patients suffer primarily from pain (78.3% and 95.8%), dysmenorrhea (26.1% and 43.1%), dyspareunia (28.9% and 47.2%), leading to infertility (from 24.6% to 61.1%) of patients with CHF, depending on the type of course, with primary infertility predominating, accounting for 21.7% and correspondingly 44.4%. Changes in vaginal microbiocenosis in women with CHF in combination with hydrosalpinx compared with CHF group indices were found to have an increase in colonization of conditionally pathogenic and pathogenic microflora due to reduced concentrations of lactobacilli and bacterium cultures, including sexually transmitted infections (*Chlamydia trachomatis* — 21.3% and 4.0%, respectively, *Ureaplasma urealiticum/parvum* (48.9% and 26.5%), *Gardnerella vaginalis* (68.1% and 44.9% respectively) and endometrial microbiome of these patients showed infection with opportunistic and pathogenic flora in 65.31% of patients with CHF and 83% of women with CHF combined with hydrosalpinx and colonization of *Mycoplasma hominis* at 14.3% and 12.8%, respectively, *Ureaplasma urealiticum/parvum* at 14.9% and 8.1% cases, respectively; from endometrial biopsy of healthy women revealed infections were sown in 6.6% and 3.3%, respectively. Analysis of the structure of the morphofunctional state and immunohistochemical characteristics of the endometrium revealed that women with hydrosalpinx were dominated by endometrial polyps (31.91% and 12.5% respectively for group I), chronic endometritis (25.53% and 38.78%), and micropolyps along with endometrial hyperplasia without atypia (12.77% and 10.2%, respectively).

Conclusions. Thus, the most clinically significant symptoms of CHF complicated by hydrosalpinx are pain, dysmenorrhea, dyspareunia. The vaginal microbiota of women with CHF with hydrosalpinx is characterized by an increase in colonization by opportunistic and pathogenic microflora against the background of reduced concentrations of lactobacilli; significantly higher association rates of 3 or more bacterial cultures, the greater pronounced nature of endometrial myrobomy in these women is likely to be associated with periodic drainage of the hydrosalpinx into the uterine cavity. The subfertility and infertility of women with hydrosalpinx may be associated not only with the tubal factor but, above all, with the high incidence of hyperproliferative endometrial pathology and chronic endometritis due to chronic infection.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine». The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: chronic salpingoophoritis, hydrosalpinx, endometrium, polyps, vaginal and endometrial microbiome, chronic endometritis.

Клинико-морфологические особенности хронического сальпингоофорита с различными вариантами течения у женщин репродуктивного возраста

Л.В. Калугина, Т.Д. Задорожна, Т.И. Юско

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — исследовать структуру микробиома влагалища и эндометрия в сопоставлении особенностей морфофункционального состояния и иммуногистохимических характеристик эндометрия у женщин с хроническим сальпингоофоритом (ХСО) при различных вариантах течения.

Пациенты и методы. Обследована 141 женщина с ХСО, средний возраст составлял 28±5,9 года, в I группу вошли 69 пациенток с ХСО, во II группу — 72 пациентки с ХСО, осложненным гидросальпинксом, контрольную группу составили 30 здоровых женщин аналогичного возраста.

Результаты. Анализ клинической картины и особенностей течения ХСО и ХСО, осложненного гидросальпинксом, показал, что такие пациентки страдали, прежде всего, болевым синдромом (78,3% и 95,8%), дисменореей (26,1% и 43,1%), диспареунией (28,9% и 47,2%), что приводило к бесплодию (от 24,6% до 61,1%) пациенток с ХСО в зависимости от типа течения, при этом преобладало первичное бесплодие, что составляло 21,7% и 44,4% соответственно. Изменения микробиоценоза влагалища у женщин с ХСО, осложненным гидросальпинксом, по сравнению с показателями группы ХСО, характеризовались увеличением колонизации условно-патогенной и патогенной микрофлорой на фоне сниженной концентрации лактобактерий (менее 10⁷ КОЕ/мл) и достоверно более высокой частотой ассоциации 3 и больше бактериальных культур, в том числе инфекций, передающихся половым путем (*Chlamydia trachomatis* — 21,3% и 4,0% соответственно, *Ureaplasma urealyticum/parvum* — 48,9% и 26,5%, *Gardnerella vaginalis* — 68,1% и 44,9%). Оценка структуры микробиома эндометрия этих пациенток показала инфицирование условно-патогенной и патогенной флорой в 65,31% случаев пациенток с ХСО и 83% женщин с ХСО, осложненным гидросальпинксом, а также колонизацию *Mycoplasma hominis* в 14,3% и 12,8% соответственно, *Ureaplasma urealyticum/parvum* в 14,9% и 8,1% случаев соответственно; из биоптата эндометрия здоровых женщин обнаруженные инфекции высевались в 6,6% и 3,3% соответственно. Анализ структуры морфофункционального состояния и иммуногистохимических характеристик эндометрия обнаружил, что у женщин с гидросальпинксом преобладали полипы эндометрия (31,91% против 12,5% в I группе), хронический эндометрит (25,53% и 38,78%) и микрополипы, наряду с гиперплазией эндометрия без атипии, (12,77% и 10,2% соответственно).

Выводы. Таким образом, наиболее клинически значимыми симптомами ХСО, осложненного гидросальпинксом, является болевой синдром, дисменорея, диспареуния. Для микробиоты влагалища женщин с ХСО, осложненным гидросальпинксом, характерно увеличение колонизации: условно-патогенной и патогенной микрофлорой на фоне сниженной концентрации лактобактерий; достоверно более высокой частотой ассоциации 3 и больше бактериальных культур. Более выраженный характер микробиома эндометрия у этих женщин, вероятно, связан с периодическим дренированием гидросальпинкса в полость матки. Субфертильность и бесплодие женщин с гидросальпинксом могут быть связаны не только с трубным фактором, а прежде всего с высокой частотой гиперпролиферативной патологии эндометрия и хроническим эндометритом вследствие хронической инфекции. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: хронический сальпингоофорит, гидросальпинкс, эндометрий, полипы, микробиом влагалища и эндометрия, хронический эндометрит.

Актуальність дослідження обумовлена тим, що хронічний сальпінгоофорит (ХСО) є однією з основних причин порушення репродуктивного здоров'я жінок і зустрічається у 60–65% осіб [1, 11], а у 30% пациенток його перебіг ускладнюється гідросальпінксом і призводить до менструальних розладів, гіперпроліферативної патології органів малого тазу і трубно-перитонеального безпліддя у 35% випадків [12]. На сьогоднішній день провідна роль запальних захворювань малого тазу доведена в генезі розвитку ендометріозу, хронічного болювого синдрому, вторинного полікістозу яєчників, інсулінорезистентності, лейоміоми матки і поліпів ендометрія [1, 13, 15, 24]. Наслідками ХСО є не тільки безпліддя. Так, при гідросальпінксі частота невиношування вагітності збільшується у 2 рази, а також висока частота передчасних пологів [2, 14]. Саме трубний фактор є основною причиною звернення пациенток із ХСО за різних варіантів перебігу до допоміжних репродуктивних технологій. Однак при гідросальпінксі зменшується частота імплантації бластоцисти у 3 рази, адже ефективність циклів екстракорпорального запліднення залежить не тільки від якості ембріонів, але й від функціонального стану ендометрія в період «вікна імплантації» [16, 17].

Відомо, що саме морфофункціональний стан ендометрія є одним з основних факторів, який

детермінує імплантацію, розвиток хоріона та ембріона і, безумовно, залежить від наявності запальних змін у слизовій оболонці матки. Так, результативність екстракорпорального запліднення з ембріотрасфером при ендометриті значно знижується і становить від 37,2% до 59,2% [3, 4, 18].

Сучасні дослідження етіологічних факторів запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ) показують переважно полімікробну флору із виявленням в ендометрії *Chlamydia trachomatis* не більше ніж у 2,7%, а розвиток хронічного ендометриту (ХЕ) пов'язують саме з висхідною бактеріальною інфекцією, спричиненою умовно-патогенними мікроорганізмами й бактеріально-вірусними асоціаціями, а також їх поєднанням [5, 19, 20]. Тому найбільш актуальними у світі сьогодні є дослідження щодо субфертильності в пациенток із ЗЗОМТ. Адже в жінок зі звичним невиношуванням і ХЕ в 3 рази частіше порівняно із пацієнтками з інтактним ендометрієм виявляються такі умовно-патогенні мікроорганізми, як *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma spp.* [6–8, 20].

Отже, хронічний запальний процес в органах репродуктивної системи негативно впливає на молекулярну взаємодію в ендометрії, що спричиняє ендометріальну дисфункцію.

Тому вивчення стану внутрішньої оболонки матки в пацієнок із ХСО за різних варіантів перебігу є надзвичайно актуальним [9, 21–23].

Мета дослідження — дослідити структуру мікробіому піхви та ендометрія у зіставленні особливостей морфофункціонального стану й імуногістохімічних характеристик ендометрія в жінок із ХСО за різних варіантів перебігу.

Матеріали та методи дослідження

На I етапі дослідження обстежено 141 жінку віком від 17 до 49 років із ХСО, які звернулися для планування вагітності по консультативну допомогу до відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Контрольну групу становили 30 здорових жінок аналогічного віку. Під час формування груп враховано такі критерії виключення: вади розвитку статевих органів; виражена ендокринна патологія; екстрагенітальні захворювання в гострій або підгострій стадії; вагітність і лактація; злоякісні новоутворення будь-якої локалізації.

За результатами клініко-анамнестичних даних об'єктивного обстеження та результатів 2D ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проведено на ультразвуковому апараті Seimens, виробництва Японії, з використанням мультисекторного трансвагінального трансдьюсера з частотою 5,0–7,5 МГц. Оцінку ендометрія здійснено за критеріями IETA (International endometrial tumor analysis group). Дослідження проведено на 5–9-й день менструального циклу. На II етапі обстежених пацієнок поділено на 2 групи. До I групи увійшли 69 пацієнок із ХСО, до II групи — 72 пацієнтки з ХСО, ускладненим гідросальпінксом. Проведено мікробіологічні дослідження: оцінку мікробіоценозу піхви за даними мікроскопії мазка, фарбованого за Грамом, і культурального дослідження вагінальних виділень; вивчення мікрофлори цервікального каналу і біоптату ендометрія в аеробних, мікроаерофільних і анаеробних умовах культивування. Мікробіом ендометрія вивчено на основі морфологічних зразків, отриманих під час гістероскопії (за показаннями) та аспіраційної біопсії за допомогою кюретки Pipelle de Cornie на 5–10-й день менструального циклу. Для виявлення можливих бактерій застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Крім цього, мікробіологічне дослідження зразків ендометрія проведено за допомогою культуральних методів для виявлення факультативно-анае-

робних бактерій і грибів. Усі дослідження виконано в медичній лабораторії «Діла».

Гістологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія проведено в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут ПАГ НАМН України» (керівник, чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Задорожна Т.Д.). Аналіз структури морфофункціонального стану та імуногістохімічних характеристик ендометрія включав експресію маркера плазмоцитів (CD138).

Для дослідження морфологічних та імуногістохімічних особливостей ендометрія у жінок із ХСО використано загальногістологічний метод (проведено за стандартною схемою).

Морфологічний діагноз ХЕ встановлено на основі виявлення таких ознак: наявність плазматичних клітин CD138 позитивних лімфоцитів і макрофагів, розташованих частіше навколо залоз і периваскулярно, рідше — дифузно; осередковий фіброз строми та фіброзні зміни стінок спіральних артерій ендометрія. Діагноз «поліп ендометрія» встановлено у разі виявлення хоча б двох із трьох критеріїв: товстостінні судини у функціональному шарі, фіброзна строма, порушена архітектоніка залоз.

Запальний процес в ендометрії оцінено за допомогою маркерів запалення: CD-138 (маркера плазматичних клітин).

Для імуногістохімічного дослідження ендометрія використано непрямий стрептавидинпероксидазний метод, заснований на виявленні експресії відповідного фактора за допомогою первинних і вторинних Kit-моноклональних антитіл до антигенів CD138. Як первинні антитіла використано моноклональні антитіла виробництва Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology (Великобританія): CD138 Ab-2 (Clone MI 15) — маркер плазматичних клітин.

Дослідження препаратів у прохідному світлі проведено за допомогою мікроскопа Olympus AX70 (Японія) з цифровою відеокамерою Olympus DP50, з'єднаною з персональним комп'ютером. Мікрофотографування і морфометричне вивчення препаратів виконано з використанням програми Analisis Pro 3.2 (Soft Imaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення. Усі мікрофотографії виконано за допомогою фотоцифрової апаратури Olympus DP50 і збережено в базі даних комп'ютера.

Статистичний аналіз даних проведено на персональному комп'ютері за допомогою програм SPSS 2000 (SPSS Inc., США) та Exel 2000 (Microsoft Inc., США) з урахуванням сучасних

вимог до статистичної обробки медичної інформації в наукових, експериментальних і клінічних дослідженнях. Аналіз категоріальних даних проведено з використанням точного двостороннього критерію Фішера. При $p < 0,05$ відмінності між порівнюваними величинами визнано статистично значущими.

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 дослідження та їх обговорення

За анамнестичними даними, середній вік жінок в обох основних групах становив $28 \pm 5,9$ року, індекс маси тіла — $22,5 \pm 2,75$ кг/м²; середня тривалість захворювання — $3 \pm 4,2$ місяця. Клінічна картина у I та II групах характеризувалася передусім больовим синдромом (78,3% і 95,8% відповідно, $p < 0,05$), дисменореєю (26,1% і 43,1%, $p < 0,05$), диспареунією (28,9% і 47,2%, $p < 0,05$), безпліддям (24,6% і 61,1%, $p < 0,05$), при цьому переважало первинне безпліддя (21,7% і 44,4% відповідно, $p < 0,05$). Середня тривалість періоду ненастання вагітності в жінок основних груп становила $5,1 \pm 3,2$ року, у I групі — у середньому $3,3 \pm 2,4$ роки, у II групі — $4,7 \pm 3,5$ року.

За даними гінекологічного анамнезу, частота доброякісних захворювань яєчників у I групі становила 10,1%, у II групі — 15,3%, що достовірно відрізняло їх від групи контролю ($p < 0,05$), у жінок якої в анамнезі не було цієї патології. Патологія ендометрія в I групі пацієнок становила 23,2%, у II групі — 34,7%, у контрольній групі — 6,7% ($p < 0,05$), що достовірно нижче, ніж в основних групах. Частота оперативних втручань на органах малого тазу (аднексектомія, резекція яєчників, тубектомія) виявилася найбільшою у II групі — у 54,2%, тоді як у I групі — 33,3%, що практично удвічі менше ($p < 0,05$). Питома вага частоти діагностичного вишкрібання порожнини матки в I групі склала 17,4%, у II групі — 25% проти відповідного показника в контрольній групі — 6,7% ($p < 0,05$).

За даними 2D УЗД, у жінок основних груп були характерними ознаки злукового процесу: зміщення матки відносно середньої осі — у 55,3% жінок II групи, у 20,4% пацієнок I групи ($p < 0,05$); гіперехогенні вклучення в стромі яєчника — у 46,6% і 16,3% відповідно ($p < 0,05$). Решта ознак (атипове розміщення яєчників і нечітка візуалізація структур яєчни-

ка) діагностувалися практично з однаковою частотою в обох основних групах. Атипове розміщення яєчників відмічалася у 38,3% жінок II групи, 16,3% жінок I групи і лише в 1 (3,3%) пацієнтки контрольної групи ($p < 0,05$). Нечітка візуалізація структури яєчників визначалася у 12,2% жінок I групи і 40,4% жінок II групи ($p < 0,05$). Ехографічно гідросальпінкс діагностувався у вигляді анехогенного утворення в проекції додатків матки, неправильної, переважно витягнутої форми. Однобічне утворення спостерігалася у 44 (61,1%) осіб, двобічне — у 28 (38,9%) жінок. Сонографічні ознаки поліпів ендометрія достовірно частіше діагностувалися у II групі (31,9%) порівняно з I групою — 12,2% ($p < 0,05$). Маркери ХЕ виявлялися у 59,2% пацієнок I групи і 69,4% жінок II групи ($p < 0,05$). У контрольній групі ознак ХЕ не було. Мультифолікулярна структура яєчників ідентифікувалася у 22,4% пацієнок I групи і 21,3% жінок II групи, тоді як у контрольній групі їх частота становила лише 3,3% ($p_{1-32} - 3 < 0,05$). Доброякісні пухлини яєчників діагностувалися у 4,08% жінок I групи і 2,12% жінок II групи ($p_{1-2} > 0,05$) та не виявлялися в контрольній групі.

Отже, проаналізовані сонографічні особливості жінок обстежених груп свідчать, що при ускладненому перебігу ХСО спостерігаються виражені ураження органів малого тазу, пов'язані зі значнішим поширенням інфекції та із втягненням у запальний процес не тільки додатків матки, але й ендометрія, що підтверджується збільшенням частоти сонографічних ознак хронічного ендометриту в цій групі.

Мікробіом піхви в жінок досліджених груп показав такі особливості. Також слід зазначити, що достатня кількість лактобацил ($> 10^7$ КУО/мл) була характерною для здорових жінок (60%), контамінація лактофлорою у пацієнок із ХСО виявлялася значно рідше — лише у 22,4% і у 6,4% пацієнок із гідросальпінксом. У когорті пацієнок із ХСО підвищувалася кількість умовно-патогенної та патогенної мікрофлори піхви на тлі зниження лактофлори (табл.).

Монокультура мікроорганізмів виявлялася переважно в групі здорових жінок (63,4%), тоді як у групах жінок із ХСО та його поєднанням із гідросальпінксом лише у 20,4% і у 2,1% відповідно ($p < 0,05$). Мікробіомна характеристика піхви когорті пацієнок із ХСО визначалася асоціаціями бактеріальних культур із переважним поєднанням двох мікроорганізмів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У I групі частка двох мікробних асоціацій становила 69,4%, у II групі – 70,2%, тоді як у контрольній групі – 23,4% ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в пацієток із гідросальпінксом досить часто діагностувалися асоціації 3 мікроорганізмів і більше (27,7%), що достовірно вище порівняно з неускладненим перебігом ХСО (10,2%) і групою контролю – 6,6% ($p < 0,05$). Асоціації анаеробних мікроорганізмів зустрічалися у 24,5% пацієток I групи, у 19,2% жінок II групи і у 26,7% осіб контрольної групи. Аеробно-анаеробні асоціації достовірно частіше виявлялися у II групі – 78,7% (проти 55,1% у I групі та 3,3% у контрольній групі, $p < 0,05$). У жінок контрольної групи виявлені монокультури були представниками переважно (46,7%) аеробів і лише 16,7% анаеробів, тоді як у I групі частота виявлення аеробних і анаеробних монокультур практично не відрізнялася (8,6% і 12,8% відповідно). У II групі лише в 1 пацієнтки мікробом піхви був представлений монокультурою, яка належала до анаеробів. Слід зазначити, що росту мікроорганізмів не було лише в контрольній групі у двох пацієток, що склало 6,6% випадків спостереження.

Ureaplasma urealiticum/parvum діагностувалася у 26,5% жінок I групи і 49,9% осіб II групи, тоді як у контрольній групі – 23,3% ($p < 0,05$). У вагінальній мікрофлорі пацієток групи контролю *Chlamydia trachomatis* не виявлялася, а переважала в пацієток II групи порівняно

з I групою (21,3% проти 4,0% відповідно), ($p_{1-2} < 0,05$). Найчастіше у всіх трьох групах дослідження діагностувалася *Gardnerella vaginalis*, однак у I групі її частота становила 44,9%, у контрольній групі – 36,6%, тоді як у II групі – 68,1% ($p_{1-3,2-3} < 0,05$). Спектр інших мікроорганізмів був схожий в усіх трьох групах. Практично у кожній третій пацієнтки в кожній групі дослідження виявлявся *Streptococcus spp.*: у I групі – 28,6%, у II групі – 31,9%, у контрольній групі – 26,6%.

За результатами, досить значний відсоток пацієток усіх груп дослідження мали стерильний цервікальний канал. Не було росту мікроорганізмів у 16 (32%) жінок I групи, 14 (29,8%) осіб II групи і 10 (33,3%) пацієток контрольної групи. Спектр патогенних мікроорганізмів, виділених із цервікального каналу жінок досліджуваних груп, був значно меншим порівняно з таким у піхві. Так, з однаковою частотою в групах дослідження виявлялася *Ureaplasma urealiticum/parvum* – у 20,4%, 29,8% і 13,3% відповідно у I, II і контрольній групах. Однак під час аналізу частоти виявлення *Chlamydia trachomatis* встановлено, що цей мікроорганізм достовірно з вищою частотою діагностувався у II групі дослідження (25,5%) порівняно з I групою (6,1%) і не виявлявся в контрольній групі ($p_{1-2} < 0,05$).

Досить цікаві результати отримано під час культурального дослідження ендометрія і ПЛР-діагностики (рис.).

Таблиця

Мікробіоценоз піхви в жінок досліджених груп

Група дослідження	Кількість	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Sneathia spp.</i>	<i>Megasphaera spp.</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mobiluncus spp.</i>	<i>Peptostreptoc. spp.</i>	<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma (urealiticum+parvum)</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Candida spp.</i>
		абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.
I група (n=49)	абс.	14	13	22	15	7	7	15	3	5	6	2	13	2	15
	%	28,6	26,5	44,9 ^a	30,6	14,3	14,3	30,6	6,1	10,2	12,2	4,1	26,5 ^a	4,0 ^a	30,6
II група (n=47)	абс.	15	14	32	16	6	8	18	4	6	5	4	23	10	17
	%	31,9	29,8	68,1	34	12,8	17	38,3	8,5	12,8	10,6	8,5	48,9 ^b	21,3	36,2 ^b
Контрольна група (n=30)	абс.	8	4	11	9	3	4	7	2	4	3	1	7	—	4
	%	26,6	13,3	36,6 ^a	30	10	13,3	23,3	6,7	13,3	10	3,3	23,3	—	13,3

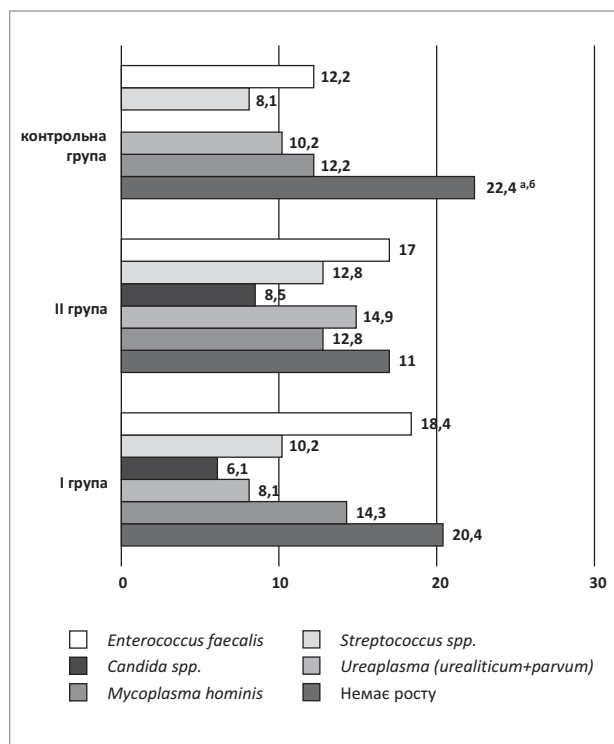
Примітки: ^a – різниця достовірна щодо показника II групи ($p < 0,05$); ^b – різниця достовірна щодо показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Порожнина матки у здорових жінок виявлялася не стерильною, частота інфікування становила 37,6% випадків. Ріст мікроорганізмів відмічався у 71,01% пацієток із ХСО і у 83% жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом. Найчастіше в ендометрії жінок виявлялися: *Enterococcus faecalis* і *Streptococcus spp.* Серед патогенних мікроорганізмів – мікоплазма (відповідно 14,3% і 12,8% пацієток), уреоплазма (8,1% і 14,9% випадків). Звертає увагу те, що інфікування ендометрія *Candida spp.* (6,1% і 8,5%) спостерігалось лише в когорті пацієток із ХСО.

Аналіз гістологічних досліджень ендометрія 96 пацієток (I група – 49 осіб, II група – 47 жінок) обстежених груп показав, що ендометрій, який відповідав фазі менструального циклу, був виявлений лише у 35 (36,4%) жінок основних груп, із них у 21 (42,85%) пацієтки I групи і 14 (29,78%) жінок II групи ($p < 0,05$), а також у всіх пацієток контрольної групи. При цьому в пацієток основної групи відмічалася нерівномірність розвитку залоз ендометрія, діаметр яких становив від 30 мкн до 50 мкн. Також у стромі жінок основних груп спостерігалася помірна нерівномірна лімфоцитарна інфільтрація і набряк, а також нерівномірний фіброз стромі ендометрія з дифузною лімфоцитарною інфільтрацією.

У структурі патології ендометрія в жінок II групи переважали поліпи (31,91% проти 12,5% у I групі, $p = 0,01$). Так, в 11 (52,38%) осіб виявлялися залозисті поліпи, а залозисто-фіброзні утворення – у 47,62% жінок. Ці результати практично співпадають із висновками дослідження жінок [23] із трубним фактором безплідності, з яких частота виявлення поліпів ендометрія становила 42,9%. Отже, хронічна персистуюча інфекція спричиняє виникнення метаболічних порушень у тканині ендометрія, які супроводжуються змінами співвідношення між прозапальними і регуляторними цитокінами, перенапруженням в антиоксидантній системі та посиленням неоангіогенезу. На тлі хронічної мікробної інвазії в ендометрії навколо окремих маткових залоз і кровеносних судин формуються запальні інфільтрати, які складаються з лімфоцитів, плазмочитів і макрофагів [8, 21], що і лежить в основі патогенетичних механізмів утворення поліпів у цих жінок.

Хронічний ендометрит діагностувався, відповідно до загальноприйнятих критеріїв, у 12 (25,53%) жінок II групи і 19 (38,78%)



Примітки: а – різниця достовірна щодо показника II групи ($p < 0,05$); б – різниця достовірна щодо показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Рис. Особливості мікробіоценозу ендометрія в жінок досліджених груп

пацієток I групи ($p = 0,14$), а мікрополіпи, поряд із гіперплазією ендометрія без атипії, відмічалися відповідно у 6 (12,77%) пацієток і 5 (10,2%) жінок ($p = 0,9$).

Експресія CD138 у клітинах, як маркер верифікації ХЕ, виявлялися в біоптатах 31 (32,29%) пацієтки, з них у практично третини (38,78%) пацієток I групи і чверті (25,53%) осіб II групи ($p > 0,05$). Реєструвалися переважно у складі осередкових лімфогістіоцитарних інфільтратів – у 22 (70,96%) випадках, проте в частини (29,03%) жінок плазмочити були одиничними і розташовувалися дифузно. При імуногістохімічній реакції число виявлених клітин із маркером CD138 у плазмочитах когорти пацієток I групи становило $15,62 \pm 3,01$, у пацієток II групи – $10,1 \pm 1,41$, на відміну від контрольної групи, в якій подібні клітини не виявлялися.

Отже, ХЕ у пацієток із ХСО, що супроводжує гіперпроліферацію ендометрія, посилює процеси склерозування і накопичення продуктів екстрацелюлярного матриксу, спричиняє появу гіпоксії. А це, імовірно, порушує рецепторну здатність ендометрія і пригнічує апоптоз, створює передумови для рецидивування гіперпроліферації ендометрія [16] та, безумовно,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

погіршує прогноз ще до настання вагітності в таких жінок.

Висновки

Таким чином, на основі аналізу отриманих даних можна зробити такі висновки.

Найбільш клінічно значущими симптомами ХСО, ускладненого гідросальпінксом, є больовий синдром, дисменорея, диспареунія. Також у пацієнок цієї групи значно частіше розвивається первинне безпліддя.

Для мікробіоти піхви жінок із ХСО, ускладненим гідросальпінксом, є характерним збільшення колонізації: умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою на тлі зниженої концентрації лактобактерій; достовірно вищою часто-

тою асоціації 3 і більше бактеріальних культур; підвищеною концентрацією *Ureaplasma urealyticum/parvum*, *Gardnerella vaginalis* і *Chlamydia trachomatis*. Вища концентрація компонентів мікробіому ендометрія в цих жінок, імовірно, пов'язана з періодичним дренуванням гідросальпінксу в порожнину матки.

Субфертильність і безплідність жінок із гідросальпінксом можуть бути пов'язані не тільки з трубним фактором, а передусім із високою частотою гіперпроліферативної патології ендометрія та хронічним ендометритом унаслідок впливу хронічної персистуючої інфекції.

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bessmertnaya VS, Samoilo V, Serebrennikova KG, Babichenko II (2008). Morphological and immunohistochemical features of endometrium in women with primary and secondary infertility. *Pathology Archive*. 4: 31–4 [Бессмертная ВС, Самойлов МВ, Серебренникова КГ, Бабиченко ИИ. (2008). Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. *Архив патологии*. 4: 31–34].
- Dubchak AYe, Zadarazhna TD, Milevsky OV, Dovgan OI. (2015). Morphological and immunohistochemical features of the endometrium during the «implant window» in women with infertility on the background of chronic inflammatory diseases of the internal genital organs. *Woman's health*. 6: 178–181 [Дубчак АЕ, Задарожна ТД, Мілевський ОВ, Довгань ОІ. (2015). Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів. *Здоров'я жінчини*. 6: 178–181].
- Kogan EA, Demura TA, Seidova AA. (2015). Expression of ezrin in women's endometrium with tubal-peritoneal factor infertility and repeated failures of the IVF program. *Obstetrics and Gynecology*. 10: 68–72 [Коган ЕА, Демуря ТА, Сеидова АА. (2015). Экспрессия эзрина в эндометрии женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и повторными неудачами программы ЭКО. *Акушерство и гинекология*. 10: 68–72].
- Kornatska AG, Vovk IB, Chubey GV. (2012). Pelvic inflammatory disease caused by sexually transmitted infections. *Gynecology. Review*. Thematic number: 38–39 [Корнацька АГ, Вовк ІБ, Чубей ГВ. (2012). Запальні захворювання органів малого тазу, спричинені інфекціями, що передаються статевим шляхом. *Гінекологія. Огляд. Тематичний номер*: 38–39].
- Lyashenko IS. (2017). Tubal-perineal infertility is the most common cause of women's sterility. *Young scientist*. 14.2: 31–33 [Ляшенко ІС. (2017). Трубно-перитонеальное бесплодие — самая частая причина стерильности женщин. *Молодой ученый*. 14 (2): 31–33].
- Prilepskaya EA, Zaitsev AV, Tupikina NV. (2015). The role of an interdisciplinary approach in the treatment of infections of the lower urinary tract. *Medical aspects of woman's health*. 1(87): 26–33 [Прилепская ЕА, Зайцев АВ, Тупикина НВ (2015). Роль междисциплинарного подхода в лечении инфекций нижних мочевых путей. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 1 (87): 26–33].
- Prokopets VI, Strizhak DA, Petrov YuA. (2017). The inflammatory processes of the genitals as a cause of women's sterility. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 1–2: 254–257 [Прокопец ВИ, Стрижак ДА, Петров ЮА. (2017). Воспалительные процессы гениталий как причина стерильности женщин. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 1–2: 254–257].
- Serdyukov SV. (2014) Endometrium: from nuclear receptors to the test model of new drugs. *Molecular medicine*. 5: 15–8 [Сердюков СВ. (2014). Эндометрий: от ядерных рецепторов до тест-модели новых лекарств. *Молекулярная медицина*. 5: 15–18].
- Yuzko AM. (2017). Female infertility of tubal origin: (literature review). *Woman's health*. 2: 126–131 [Юзько АМ. (2017). Женское бесплодие трубного происхождения (обзор литературы). *Здоровье женщины*. 2: 126–131].
- Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET. (2015). The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. *Semin Reprod Med*. 33 (4): 298–304.
- Atalabi OM, Osinaike BB. (2014). Do abnormal findings on hystero-salpingographic examination correlate with intensity of procedure associated pain? *Afr. J. Reproductive Health*. 18 (2): 147–151.
- Babu G, Singaravelu BG, Sri Kumar R, Reddy SV, Kokan A. (2017). Comparative Study on the Vaginal Flora and Incidence of Asymptomatic Vaginosis among Healthy Women and in Women with Infertility Problems of Reproductive Age. 11 (8): DC18-DC22.
- Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. (2015). Pelvic Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 372 (21): 2039–2048.
- Gonzalez J, Rios Castillo JE, Pomares Toro E, Romero Nieto MI, Castelo-Branco C, Arjona Berral JE. (2016). Essure a novel option for the treatment of hydrosalpinx: a case series and literature review. *Gynecol Endocrinol*. 32 (2): 166–170.
- Haggerty CL et al. (2016). Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect*. 92 (6): 441–446.
- Kaspersen KA et al. (2015). Obesity and Risk of Infection. *Epidemiology*. 26 (4): 580–589.

17. Khan KN et al. (2018). Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 17 (2): 125–133.
18. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. (2018). Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 110 (3): 327–336.
19. Miller JM et al. (2018). A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin. Infect. Dis.* 67 (6): 813–816.
20. Moreno I, Frasiak JM. (2017). Endometrial microbiota — new player in town. *Fertil. Steril.* 108 (1): 32–39.
21. Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP, Johnson D. (2016). Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol.* 170 (4): 1008–1017.
22. Sun Y, Zhang J, Bai W. (2019). Higher Prevalence of Endometrial Polyps in Patients with Fallopian Tube Obstruction: A Case-control Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 26 (5): 935–940.
23. Tai F-W et al. (2018). Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. *J Clin Med.* 7 (11): 379.
24. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR. *Recomm. reports Morb. Mortal. Wkly. report. Recomm. Reports.* 64 (R-03): 1–137.

Відомості про авторів:

Калугіна Л.В. — д.мед.н., ст.н.с. ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8
Задорожна Тамара Данилівна — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., зав. лабораторією патоморфології. ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. (044) 483-92-31. <http://orcid.org/0000-0003-2787-603X>
Юско Т.І. — м.н.с. ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8.
Стаття надійшла до редакції 30.07.2019 р.; прийнята до друку 02.12.2019 р.

21st Annual World Congress on Pediatrics

March 27–28, 2020 Barcelona, Spain

Theme: Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research

Pediatrics 2020 conference will focus on the latest and exciting innovations in all the areas of Pediatrics research. This year's annual congress highlights the theme, «Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research» which reflects the innovative progress in Pediatric disease research. The conference includes child health care workshops, symposiums, special keynote sessions conducted by eminent and renowned speakers who excel in the field of pediatrics which include the topics pediatric immunology, pediatric hematology and oncology, pediatric allergy, pediatric cardiology, pediatric neurology, pediatric psychology, pediatric emergencies etc. This International Pediatric Conference also encourages the active participation of young student researchers as we are hosting Poster Award Competition and Young research Forum at the conference venue.

Target Audience for Pediatrics Conferences:

- Pediatricians
- Health Practitioners
- Pediatric Associations and Societies
- Primary Care Physicians
- Nurses, Family physicians
- Physician assistants
- Neonatologists
- Research Institutes
- Educational Institutes
- Nutrition based companies
- Pharmaceutical companies engaged in manufacturing, development and commercialization of drugs and surgical equipment's

Abstract Submission / Registration
peditrics@pediatricsconferences.com

General Queries
peditrics@pediatricsconferences.com

Sponsors / Exhibiting / Advertising
peditrics@eventsupporting.org

<https://pediatrics.conferenceseries.com/>

УДК 618.3:616.12-053.1:616.13-073.4.06.055(2015-2019)

І.С. Лук'янова, Г.Ф. Медведенко, О.М. Дзюба, Б.А. Тарасюк
Особливості перинатальної діагностики й тактики
при вроджених вадах серця
(досвід ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України», 2015–2019 рр.)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 24-29; doi 10.15574/PP.2019.80.24

For citation: Lukyanova IS, Medvedenko GF, Dziuba OM, Tarasiuk BA. (2019). Features of perinatal diagnosis and tactics for congenital heart defects (the experience of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2015-2019). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 24-29. doi 10.15574/PP.2019.80.24

Вроджені вади серця (ВВС) є найпоширенішими в структурі всіх аномалій розвитку та часто спричиняють летальність плодів і новонароджених першого місяця життя. Завдяки успіхам кардіохірургії, сьогодні є можливість виконувати складні реконструктивні операції при ВВС, які раніше вважалися неоперабельними. За таких умов основним завданням в організації допомоги дітям із ВВС є своєчасна діагностика і надання кваліфікованої допомоги в кардіохірургічній клініці. Більшість ВВС діагностують під час скринінгового обстеження вагітних із фетальною ехокардіографією. Але не всі ВВС можна виявити внутрішньоутробно, у таких випадках надання оптимальної кардіохірургічної допомоги новонародженим може бути несвоєчасним.

Мета — обґрунтувати перинатальну тактику при ВВС у новонароджених до переведення в кардіохірургічний центр.

Пацієнти та методи. Усім вагітним виконано повну ехокардіографію плода зі встановленням топічного діагнозу, функціональної оцінки шлуночків серця, а також оцінки гемодинамічних порушень у фетоплацентарній системі, виявлення супутньої патології. Найбільш оптимальними термінами для обстеження плода обрали 20–22 і 30–32 тижні вагітності.

Усього за період 2015–2019 рр. у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за розробленим нами алгоритмом обстежено 8 457 вагітних. Пренатально у 144 із них діагностовано гемодинамічно значущі ВВС.

З метою правильної оцінки стану дитини при народженні ретельно вивчено пренатальний анамнез і дані ультразвукового дослідження плода. Дитині проведено повне клініко-інструментальне обстеження.

Пренатальне і постнатальне ультразвукове дослідження проведено на апаратах AcusonX300 (Siemens, Німеччина), MyLabTwice (Esaote, Італія).

Результати та висновки. Враховуючи дані літератури та аналіз власних досліджень, розроблено пре- і постнатальну тактику ведення ВВС у плода та новонародженого для надання своєчасної спеціалізованої допомоги цій категорії хворих. Це дасть змогу знизити рівень летальності, провести профілактику ускладнень, подовжити тривалість і поліпшити якість життя дітей.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджені вади серця, плід, вагітність, артеріальна протока, овальне вікно.

Features of perinatal diagnosis and tactics for congenital heart defects (the experience of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2015–2019)

I.S. Lukyanova, G.F. Medvedenko, O.M. Dziuba, B.A. Tarasiuk

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Currently, congenital heart defects (CHD) remain the most common in the structure of all developmental abnormalities and often cause mortality of fetuses and newborns in the first month of life. Due to the success of cardiac surgery, complex reconstructive surgery for CHD, which were previously considered inoperable, became possible.

Under these conditions, the main task in organizing assistance to children with CHD complications is the modern diagnosis and timely assistance in a heart surgery clinic. Most CHD are diagnosed during screening examinations of pregnant women with fetal echocardiography. However, it should be noted that not all CHD can be detected in utero in the fetus, and in such cases, the provision of optimal cardiac surgery for newborns may not be timely.

Purpose — to justify the perinatal tactics for CHD of the newborn, before being transferred to the cardiac surgery center.

Patients and methods. All pregnant women underwent complete fetal echocardiography with the establishment of topical diagnosis, functional assessment of the heart ventricles, as well as assessment of hemodynamic disturbances in the fetoplacental system, and identification of concomitant pathology. The optimal time chosen for examination of the fetus was 20–22 and 30–32 weeks of pregnancy.

During the period of 2015–2019 a total of 8457 pregnant women were examined according to the algorithm developed by us in the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician A.N. Lukyanova of the NAMS of Ukraine». In 144 of them, hemodynamically significant congenital heart defects were diagnosed prenatally.

In order to correctly assess the condition of the child at birth, the prenatal history and data of the ultrasound examination of the fetus have been carefully studied. The children underwent complete clinical and instrumental examination.

Prenatal and postnatal ultrasound was performed on AcusonX300 (Siemens, Germany) and MyLabTwice (Esaote, Italy) devices.

Results and conclusions. Considering the literature data and the analysis of our own studies, pre- and postnatal management tactics have been developed for the detection of CHD in the fetus and newborn to provide timely specialized care to this category of patients to reduce mortality prevention of complications, increasing the duration and quality of children life.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: congenital heart defects, fetus, pregnancy, ductus arteriosus, foramen ovale.

Особенности перинатальной диагностики и тактики при врожденных пороках сердца (опыт ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 2015–2019 гг.)

И.С. Лукьянова, Г.Ф. Медведенко, Е.Н. Дзюба, Б.А. Тарасюк

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенными в структуре всех аномалий развития и часто приводят к летальности плодов и новорожденных в первом месяце жизни. Благодаря успехам кардиохирургии, сегодня появилась возможность выполнять сложные реконструктивные операции при ВПС, которые ранее считались неоперабельными. В этих условиях основной задачей в организации помощи детям с ВПС является своевременная диагностика и оказание своевременной помощи в кардиохирургической клинике. Большинство ВПС диагностируется во время скринингового обследования беременных с фетальной эхокардиографией. Но не все ВПС можно выявить внутриутробно у плода. В таких случаях оказание оптимальной кардиохирургической помощи новорожденным может быть несвоевременным.

Цель — обосновать перинатальную тактику при ВПС у новорожденных до перевода в кардиохирургический центр.

Пациенты и методы. Всем беременным выполнена полная эхокардиография плода с постановкой топического диагноза, функциональной оценки желудочков сердца, а также оценки гемодинамических нарушений в фетоплацентарной системе, выявления сопутствующей патологии. Наиболее оптимальными терминами для обследования плода выбрали 20–22 и 30–32 недели беременности.

Всего за период 2015–2019 гг. в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» по разработанному нами алгоритму обследованы 8 457 беременных. Пренатально у 144 из них диагностированы гемодинамически значимые ВПС.

С целью правильной оценки состояния ребенка при рождении тщательно изучены пренатальный анамнез и данные ультразвукового исследования плода. Ребенку проведено полное клинико-инструментальное обследование.

Пренатальное и постнатальное ультразвуковое исследование проведено на аппаратах AcusonX300 (Siemens, Германия), MyLabTwice (Esaote, Италия).

Результаты и выводы. Учитывая данные литературы и анализ собственных исследований, разработано пре- и постнатальную тактику ведения при выявлении ВПС у плода и новорожденного для оказания своевременной специализированной помощи данной категории больных. Это позволяет снизить уровень летальности, провести профилактику осложнений, увеличить продолжительность и повысить качество жизни детей.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, плод, беременность, артериальный проток, овальное окно.

Вступ

Частота врожденных вад сердца (ВВС) у народжених живими дітей становить до 30% усіх вад розвитку — у середньому 1:5000 [5, 7]. Завдяки успіхам кардіохірургії, сьогодні є можливість виконувати складні реконструктивні операції при ВВС, які раніше вважалися неоперабельними [3, 4, 8]. У цих умовах основним завданням організації допомоги дітям із ВВС є своєчасна діагностика і надання кваліфікованої допомоги в кардіохірургічній клініці [2, 12]. Більшість ВВС діагностується під час скринінгового обстеження вагітних із проведенням фетальної ехокардіографії (ЕхоКГ) [9, 13]. Але слід зазначити, що не всі ВВС можна виявити внутрішньоутробно. Навіть за найвищої кваліфікації лікаря ультразвукова діагностика (УЗД) серця значною мірою залежить від положення плода, кількості навколоплідної рідини, підшкірного жиру жінки та класу ультразвукового апарата (УЗ) апарату, а також тяжкості анатомічної вади серця.

На основі даних літератури [1, 6, 10, 11] та аналізу власних результатів можна виділити фактори ризику розвитку ВВС у плода: аномалії, пов'язані з материнським організмом (60%) і пов'язані з плодом (40%), (табл. 1).

Мета дослідження — обґрунтувати перинатальну тактику при ВВС у новонаро-

джених до переведення в кардіохірургічний центр.

Матеріали та методи дослідження

В основі діагностики будь-якої ВВР є система скринінгового обстеження вагітних. На пренатальну ЕхоКГ відібрали вагітних відібрали з урахуванням таких критеріїв: вроджені аномалії в матері (у т.ч. серця і судин); метаболічні порушення, такі як цукровий діабет; інфекції (TORCH-комплекс та ін.); екстрагенітальна патологія (набуті вади серця, артеріальна гіпертензія, захворювання сполучної тканини та ін.); застосування медикаментів, які мають тератогенну дію (антиконвульсанти, прогестерон); тяжкі порушення функції нирок; вік матері; загроза переривання вагітності в першому триместрі; шкідливі фактори на виробництві на ранніх стадіях гестації; екстракардіальні аномалії плода.

Таблиця

Фактори ризику вроджених вад серця у плода

Материнські	Плодові
Інфекції Вік від 35 років Екстрагенітальна патологія Обтяжений сімейний анамнез Аномальні біохімічні маркери Загроза переривання з ранніх термінів вагітності	Симетрична затримка розвитку плода Інші екстракардіальні аномалії Порушення ритму і провідності у плода

Крім того, вивчили серцево-судинну систему плода при підозрі на серцеву патологію, виявлену при рутинному обстеженні в жіночій консультації. Найоптимальнішими термінами для обстеження плода обрали 20–22 і 30–32 тижні вагітності. Після 36–37 тижнів значно складніше отримати повноцінне зображення серця плода, особливо при фіксованому передньому вигляді плода, унаслідок вираженого відбиття ультразвукових хвиль від ребер і хребта. Усім вагітним виконали повну ЕхоКГ плода зі встановленням топічного діагнозу, функціональної оцінки шлуночків серця, а також оцінки гемодинамічних порушень у фетоплацентарній системі, виявлення супутньої патології. Ще до пологів поінформували батьків про особливості перебігу виявленої патології, можливості хірургічного лікування. Якщо сім'я вирішила зберегти вагітність, то це обговорили із залученням мультидисциплінарного консилиуму (акушери-гінекологи, неонатологи, спеціалісти з УЗД і кардіохірурги). Результати повідомили у відділення неонатології з визначеним терміном наступного постнатального обстеження (1-ша година, 1-ша доба, після закриття артеріальної протоки, перед випискою зі стаціонару, 1-й місяць життя, 3-й місяць життя тощо). Така послідовність дала змогу найбільш ретельно обстежити новонароджених і прийняти правильне рішення щодо подальшої тактики ведення.

Усього за період 2015–2019 рр. у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України») за розробленим нами алгоритмом обстежили та спостерігали 8 457 вагітних. Пренатально у 144 із них діагностували гемодинамічно значущі ВВС.

Після народження обстежили всіх дітей, які перебували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених у зв'язку з ВВС, встановленими під час пренатального ЕхоКГ, і тих, які знаходилися у відділеннях новонароджених без пренатального діагнозу ВВС, але мали такі показання:

- пренатальні рекомендації щодо ЕхоКГ новонародженому у зв'язку з виникненням питань під час обстеження плода, підозра на ВВС;
- несприятливий сімейний анамнез — ВВС у батьків або попередніх дітей;
- генетична або будь-яка вроджена патологія в дитини;
- клінічні симптоми патології серцево-судинної системи.

З метою правильної оцінки стану дитини при народженні ретельно вивчили пренатальний анамнез і дані УЗД плода, особливо в терміні 18–22 і 30–32 тижні вагітності, коли найбільш вірогідно виявити ВВС. Особливої уваги потребували новонароджені з позасерцевими вадами розвитку і стигмами дизембріогенезу, у зв'язку з частими поєднаннями їх із кардіальною патологією, наприклад синдром Дауна, синдром Ді-Джорджи та ін. Дитині провели повне клініко-інструментальне обстеження.

Основні клінічні симптоми, на які звернули увагу неонатологи:

- центральний ціаноз після народження або той, що розвинувся з часом;
- змінені серцеві тони;
- порушення ритму, тахікардія або брадикардія, не пов'язані із соматичною патологією;
- ослаблений або відсутній периферичний пульс;
- тахіпноє у стані спокою дитини;
- олігурія, набряки тканин.

Виявлені патологічні ознаки дали підстави неонатологу направити дитину на ЕхоКГ і консультацію кардіолога.

Пренатальне і постнатальне УЗД провели на апаратах AcusonX300 (Siemens, Німеччина), MyLabTwice (Esaote, Італія).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Частота ВВС, які мають клінічне значення в неонатальному періоді, відносно велика. У більшості випадків акушери і неонатологи поінформовані про ці вади заздалегідь завдяки проведенню фетальної ЕхоКГ. Для неонатологів у повсякденній практиці велике значення має те, чи встановлена ВВС є дуктусзалежною. При деяких вадах у новонароджених відкрита артеріальна протока (ВАП) може бути єдиним шляхом забезпечення системного або легеневого кровообігу. Тому підтримка ВАП у цих випадках є необхідною для збереження гемодинаміки і життя малюку на етапі перебування в перинатальному центрі до переведення на лікування в кардіохірургічне відділення. За результатами проведених досліджень із вия-

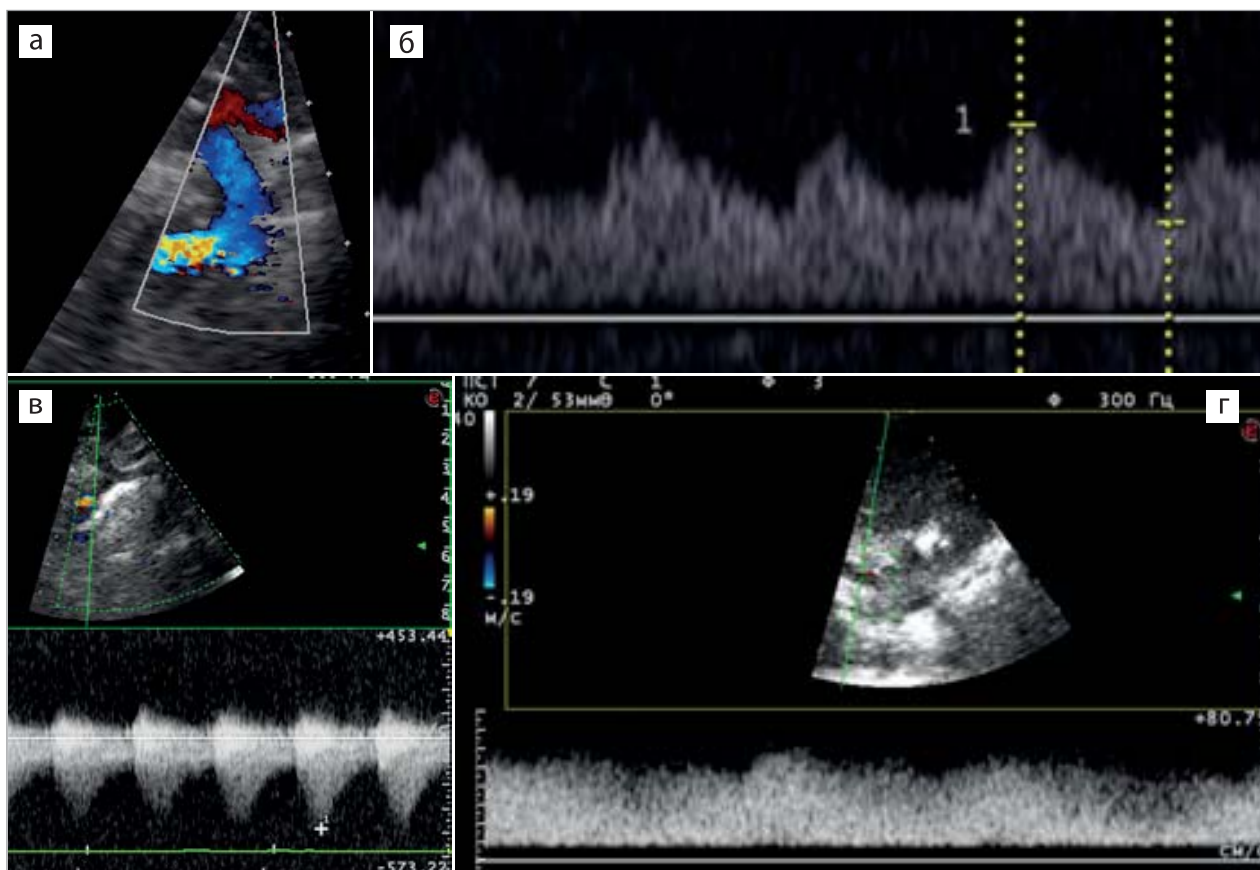


Рис. 1. Новонароджений Щ., переведений до відділення реанімації та інтенсивної терапії із діагнозом «Асфіксія тяжкого ступеня»: а, б — 1-ша доба життя (дуга аорти візуалізувалася на всіх сегментах, кровотік у черевній аорті пульсуючий); в, г — 4-та доба, після закриття артеріальної протоки, патологічний спектр кровотоку в сегменті А та черевній аорті. Коарктація аорти

влених 224 випадків ВВС у 154 (69%) ваді серця діагностовані пренатально і підтверджені після народження, з них із дуктусзалежним кровотоком — 95 (42%).

Обструктивні вади з дуктусзалежним кровотоком включали: критичний аортальний стеноз, виражену коарктацію аорти, перервану дугу аорти, синдром гіпоплазії лівих відділів серця, атрезію (стеноз) легеневої артерії, атрезію трикуспідального клапана, синдром гіпоплазії правих відділів серця і складні поєднання цих анатомічних вад. Велику частку (153 випадки) обстежених становили діти з гемодинамічно значущими ВВС, з них пренатально встановлений діагноз у 144 дітей, тобто у 9 дітей ВВС вчасно діагностовані, завдяки розробленому нами алгоритму, вже після народження. До кардіохірургічних центрів у ранньому неонатальному періоді, а особливо в першу добу життя, переведені 62% новонароджених.

Досить значну групу новонароджених становили діти, в яких пренатально діагностовані ВВС без виражених ознак порушення гемоди-

наміки. До таких вад належали невеликі, гемодинамічно незначні дефекти міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок, незначні стенози аорти й легеневої артерії, тривале збереження ВАП, правобічна або подвійна дуга аорти без ознак порушення гемодинаміки. Клінічно в цих дітей після народження переважно не виявили ознак гіпоксемії, гіперкапнії, порушення серцевих тонів і ритму. Такі діти в неонатальному періоді не потребували лікування, але для них розробили алгоритм спостереження з рекомендаціями кардіологів. Особливу увагу звертали на тривале збереження такої фетальної комунікації, як ВАП, тому що в деяких випадках при її закритті може сформуватися і стати критичною коарктація аорти (рис. 1).

Із 70 дітей, яким встановили ВВС під час ЕхоКГ, у 61 дитини після народження виявили маленькі, гемодинамічно незначні дефекти міжшлуночкової перетинки, ці діти потребували тільки спостереження. У 9 випадках виявили гемодинамічно значущі ВВС: 2 випадки транспозиції магістральних артерій, 2 випадки

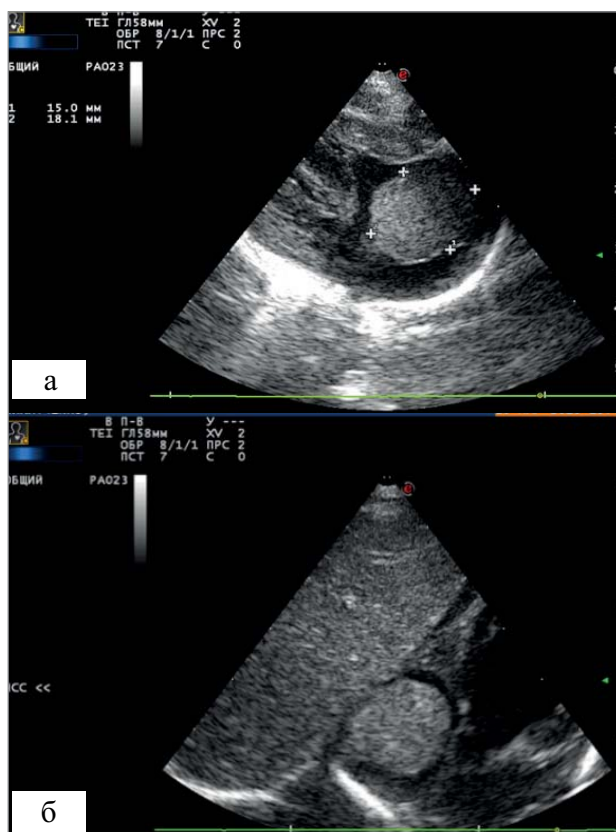


Рис. 2. Пухлина правого передсердя (а, б). Останнє пренатальне УЗД проведено в 32 тиж. вагітності, патології не виявлено. На 3-тю добу життя у зв'язку з систолічним шумом проведено ЕхоКГ і виявлено об'ємне утворення в правому передсерді, що займало більше 2/3 його порожнини і супроводжувалося порушенням гемодинаміки. Стан дитини прогресивно погіршувався (зниження сатурації O₂ — до 60–70%), у зв'язку з чим дитину переведено в кардіохірургічний центр для оперативного лікування

вираженого стенозу легеневої артерії (матерів під час вагітності не спостерігали в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), 1 випадок коарктації аорти, що сформувалася на 4–5-ту добу після закриття артеріальної протоки (рис. 1), 1 випадок тотального аномального дренажу легневих вен, 1 випадок пухлини передсердя великих розмірів (рис. 2).

У 2 випадках діагностували гемодинамічно значущі ВАП, дітей прооперували фахівці ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. акад. М.М. Амосова» в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Висновки

Отже, враховуючи літературні дані [1–13], власні спостереження та проведений аналіз,

можна виділити таку послідовність надання медичної допомоги при ВВС в умовах перинатального центру на дохірургічному етапі.

Пренатальна тактика:

1. Організація скринінгового обстеження вагітних в оптимальні для оцінки анатомії та функції серця терміни гестації — 20–22 тижні вагітності.
2. Проведення фетальної ЕхоКГ у динаміці для визначення гемодинамічних порушень, загрозливих для плода, і стану фетоплацентарного комплексу.
3. Інформування батьків про перебіг виявленої патології, можливості хірургічного лікування (особливо, якщо сім'я вирішила зберегти вагітність) із залученням мультидисциплінарного консилиуму (спеціалісти з пренатального УЗД і кардіохірурги, акушери-гінекологи, неонатологи).
4. Інформування відділення неонатології про ВВС у плода з описом виявлених анатомічних вад і загального стану.

Постнатальна тактика:

1. Оцінка клінічного стану новонародженого з ВВС, виявленою пренатально (колір шкіри і слизових, дихальні розлади, сатурація O₂, вимірювання артеріального тиску на кінцівках, феморальний пульс, характер серцевих тонів, порушення ритму).

2. Проведення ЕхоКГ з оцінкою ступеня гемодинамічних порушень, визначення — чи є ВВС дуктусзалежною, розмір артеріальної протоки і овального вікна.

3. При дуктусзалежній ваді серця і невеликих розмірах ВАП показана інфузія простагландину, починаючи з мінімальних доз, і співпраця з кардіохірургічним центром для визначення подальшої тактики, часу скерування для уточнення діагнозу і хірургічного лікування.

4. Якщо під час ЕхоКГ за анамнестичними та клінічними показаннями (за відсутності даних фетальної ЕхоКГ) виявлені ознаки гемодинамічно значущої ВВС, тактика така сама, як наведено вище.

5. У разі ВВС без ознак порушення гемодинаміки рекомендована консультація в кардіохірургічному центрі, оскільки протягом неонатального періоду ці показники можуть як поліпшуватися, так і погіршуватися.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Zinkovskiy MF, Lazoryshynets VV, Rudenko NN. (2013). Pryntsypy likuvannya ditei z vrodzhenymy vadamy sertsia. Doktor. 2: 23–25 [Зінковський МФ, Лазоришинець ВВ, Руденко НН. (2013). Принципи лікування дітей з вродженими вадами серця. Доктор. 2: 23–25].
- Lukianova I.S., Truba Y.P., Medvedenko G.F., Zhadan O.D., Ivanova L.A. Congenital anomalies of the aortic arch: perinatal management. Perinatologiia i pediatriya. 2 (62): 16–21 [Лукьянова ІС, Медведенко ГФ, Жадан ЕД, Труба ЯП. (2015). Аномалії дуги аорты: проблеми пренатальної та постнатальної тактики. Перинатологія і педіатрія. 2 (62): 16–21]. 10.15574/PP.2015.62.16
- Lukyjanova IS, Medvedenko GF, Zhuravel IA, Tarasyuk BA, Ivanova LA. (2016). Prenatalnyie i postnatalnyie paralleli pri krytycheskikh vrozhdennyih porokah serdtsa u ploda. Akusherstvo, hinekolojiia, henetyka. 3(2): 31–38 [Лукьянова ІС, Медведенко ГФ, Журавель ІА, Тарасюк БА, Іванова ЛА. (2016). Пренатальні та постнатальні паралелі при критических вроджених пороках серця у плода. Акушерство, гінекологія, генетика. 3 (2): 31–38].
- Yaschuk NS, Koval AP, Ditkovskiy IA, Cherpak BV, Lukyjanova IS, Davyidova YuV, Lazoryshynets VV. (2016). Interventsii u ploda pri vrozhdennyih porokah serdtsa. Visnyk sertsevo-sudynnoi khirurgii. 1: 91–94 [Ящук НС, Коваль АП, Дитковський ІА, Черпак БВ, Лукьянова ІС, Давыдова ЮВ, Лазоришинець ВВ. (2016). Інтервенції у плода при вроджених пороках серця. Вісник серцево-судинної хірургії. 1: 91–94].
- Dolk H, Loane M, Garne E (2011). Congenital Heart Defects in Europe Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. Circulation. 123: 841–849.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK et al. (2014, May 13). Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation: 1–61.
- Francine R, Pascale S, Aline H. (2014). Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors. Universal Journal of Public Health. 2 (2): 58–63.
- Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, Marx GR et al. (2014, Aug 19). Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. Circulation. 130 (8): 638–645.
- Hamilton LE, Lew EO, Matshes EW. (2011). Grown-Up Congenital Heart Disease and Sudden Death in a Medical Examiner's Population. Journal of Forensic Sciences. 56: 5: 1206–1212.
- Linde D, Konings E et al. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 58: 2241–2247.
- Moon-Grady AJ, Morris SA, Belfort M et al. (2015, Jul 28). International Fetal Cardiac Intervention Registry: A Worldwide Collaborative Description and Preliminary Outcomes. J Am Coll Cardiol. 66 (4): 388–399.
- Tworetzky W, McElhinney DB. (2009). In Utero Valvuloplasty for Pulmonary Atresia With Hypoplastic Right Ventricle: Techniques and outcomes. Pediatrics. 124: 510–518.
- Tulzer G, Arzt W. (2013). Fetal cardiac interventions: Rationale, risk and benefit. Semin Fetal Neonatal Med. 18 (5): 298–301.

Відомості про авторів:

Лук'янова Ірина Сергіївна — д.мед.н, проф., керівник відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-14-46.

Медведенко Галина Федорівна — к.мед.н., пров.н.с. відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044)483-14-46.

Дзюба Олена Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044)483-14-46.

Тарасюк Борис Андрійович — д.мед.н, гол.н.с. відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044)483-14-46.

Стаття надійшла до редакції 23.07.2019 р.; прийнята до друку 12.12.2019 р.



Bruges with BARD

Bruges will host our 67th Annual Scientific Meeting in 2020, 8th – 10th July 2020

We will be based at the Oud Sint Jan (Old Saint John Site).

BARD (Biliary Atresia and Related Diseases)

BARD will join us on 10th & 11th for their 2nd Congress.

Our Headquarters hotel will be the Grand Hotel Casselbergh, a ten minute walk from the Oud Sint Jan and you can book this hotel via our concierge service (BAPS receives no percentage).

<https://congress.baps.org.uk/location/>

**С.О. Сіромаха¹, А.О. Руснак¹, С.П. Лежненко¹,
А.О. Огородник^{1,2}, Ю.В. Давидова^{1,2}, В.В. Лазоришинець¹**
**Тромбоемболія легеневої артерії
у вагітних та породіль**

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 30-38; doi 10.15574/PP.2019.80.30

For citation: Siromacha SO, Rusnak AO, Lezhnenko SP, Ogorodnyk AO et al. (2019). Pulmonary embolism in pregnant women and women in childbirth. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 30-38. doi 10.15574/PP.2019.80.30

Мета — знизити показники материнської смертності та інвалідизації шляхом удосконалення діагностичної й лікувальної програм у вагітних/породіль із венозним тромбоемболізмом (ВТЕ) та найнебезпечнішою його формою — тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА).

Пацієнти та методи. Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій стосовно дій за підозри ТЕЛА, а також з урахуванням власного досвіду роботи національної мультидисциплінарної команди «Акушерська кардіологія та кардіохірургія» обґрунтовано та запроваджено модифікований алгоритм обстеження та медичного супроводу вагітних/породіль за підозри ТЕЛА. Наведено методику лікування ТЕЛА у вагітних/породіль залежно від їх клінічного стану, результату стратифікації тяжкості ТЕЛА та ризику летальності. За досвідом національної мультидисциплінарної команди (pregnancy heart team), сформованої у 2013 р. на базі двох академічних установ — ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» та ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», викладено алгоритм лікування гострої масивної ТЕЛА у вагітних/породіль. Наведено клінічні випадки лікування гострого ВТЕ у вагітних/породіль. Ці випадки цікаві з точки зору клініциста і дають змогу виявити недоліки супроводу й отримати ускладнення.

Результати. Венозний тромбоемболізм є загрозливою екстрагенітальною патологією, а гостра ТЕЛА — провідною причиною материнської смертності у світі. Діагностичний алгоритм при ВТЕ спрямований на своєчасне виявлення та лікування масивної ТЕЛА високого ризику. Тромбопрофілактика у вагітних/породіль із факторами ризику виникнення ВТЕ є важливою складовою у профілактиці розвитку ТЕЛА. Вибір оптимального методу (або комбінації методів) лікування ТЕЛА слід проводити персоналізовано після стратифікації тяжкості уражень та ризику 30-денної летальності.

Висновки. Мультидисциплінарний підхід на всіх етапах діагностики ВТЕ у вагітних/породіль є обов'язковою складовою кардіологічного та акушерського супроводу вагітних із ВТЕ та дає змогу ефективно використовувати ресурси (унікати дублювання функцій); розширює можливості контролю; поліпшує якість допомоги (скорочення часу, уніфікація підходів, діяльність за сумісно розробленим протоколом); підвищує рівень знань і надбання спільного клінічного й наукового досвіду, в якому — запорука збільшення ефективності у вирішенні подальших клінічних завдань.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: венозний тромбоемболізм, вагітність, післяпологовий період, кардіохірургія.

Pulmonary embolism in pregnant women and women in childbirth

S.O. Siromaha¹, A.O. Rusnak¹, S.P. Lezhnenko¹, A.O. Ogorodnyk^{1,2}, Iu.V. Davydova^{1,2}, V.V. Lazorishinets¹

¹SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The aim is to reduce maternal mortality and disability rates by improving diagnostic and treatment programs in pregnant women / women with venous thromboembolism (VTE) and its most dangerous form — pulmonary embolism (PE).

Patients and methods. In accordance with the current international guidelines for action on suspicion of PE, as well as taking into account the national multidisciplinary team of Obstetric Cardiology and Cardiac Surgery, a modified algorithm for examination and medical support of pregnant women / parturient women was substantiated and implemented. Methods for the treatment of calves in pregnant women / women in childbirth depending on their clinical condition, the result of stratification of the severity of calves and the risk of mortality are presented. According to the experience of a national multidisciplinary team (pregnancy heart team), formed in 2013 on the basis of two academic institutions — NICVS named after M.M. Amosov National Academy of Medical Sciences of Ukraine and Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.Lukyanova of the NAMS of Ukraine, the algorithm of treatment of acute massive PE in pregnant women / parturient women in childbirth is presented. Clinical cases of treatment of acute VTE in pregnant women / parturient women in childbirth are given. These cases present the practical and scientific interest from the point of view of the clinician and allow to identify the shortcomings of the support and the complications obtained.

Results. Venous thromboembolism is a threatening extragenital pathology, and acute PE is the leading cause of maternal mortality in the world. The diagnostic algorithm for VTE is aimed at the timely detection and treatment of a high-risk massive body. Thromboprophylaxis in pregnant women / parturient women in childbirth with risk factors for VTE is an important component in the prevention of the development of DVT. The choice of the optimal method (or combination of methods) for the treatment of BOD should be made personalized after stratification of the severity of the lesions and the risk of 30-day mortality.

Conclusions. A multidisciplinary approach at all stages of VTE diagnosis in pregnant women / parturient women in childbirth is a necessary component of cardiac and obstetric care for pregnant women with VTE and enables efficient use of resources (avoiding duplication of functions); extends control capabilities; improves the quality of assistance (reduction of time, unification of approaches, activities under jointly developed protocol); enhances the knowledge and value of shared clinical and scientific experience, which is the key to increasing efficiency in solving further clinical problems.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institutions mentioned. The informed consent of women was obtained from the studies.

The authors declare no conflict of interest.

Key words: venous thromboembolism, pregnancy, postpartum period, cardiac surgery.

Тромбоемболія легочної артерії у вагітних та породіль

С.О. Сіромаха¹, А.О. Руснак¹, С.П. Лежненко¹, А.А. Огородник^{1,2}, Ю.В. Давидова^{1,2}, В.В. Лазоришинець¹

¹ГУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені Н.М. Амосова НАМН України», г. Київ

²ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Цель — снизить показатели материнской смертности и инвалидизации путем совершенствования диагностической и лечебной программ у беременных/родильниц с венозным тромбоемболізмом (ВТЭ) и опасной его формой — тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА).

Пациенты и методы. Согласно современным международным рекомендациям по действиям при подозрении ТЭЛА, а также с учетом собственного опыта национальной мультидисциплинарной команды «Акушерская кардиология и кардиохирургия» обоснован и введен модифицированный алгоритм

обследования и медицинского ведения беременных/родильниц при подозрении ТЭЛА. Приведены методики лечения ТЭЛА у беременных/родильниц в зависимости от клинического состояния пациенток, результата стратификации тяжести ТЭЛА и риска летальности. По опыту национальной мультидисциплинарной команды (pregnancy heart team), сформированной в 2013 г. на базе двух академических учреждений — ГУ «НИССХ имени Н.М. Амосова НАМН Украины» и ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», изложен алгоритм лечения острой массивной ТЭЛА у беременных/родильниц. Приведены клинические случаи лечения острого ВТЭ у беременных/родильниц. Эти случаи интересны с точки зрения клинициста и позволяют выявить дефекты ведения и полученные осложнения.

Результаты. Венозный тромбоз эмболизм является угрожающей экстрагенитальной патологией, а острая ТЭЛА — ведущей причиной материнской смертности в мире. Диагностический алгоритм при ВТЭ направлен на своевременное выявление и лечение массивной ТЭЛА высокого риска. Тромбопрофилактика у беременных/родильниц с факторами риска ВТЭ является важной составляющей в профилактике развития ТЭЛА. Выбор оптимального метода (или комбинации методов) лечения ТЭЛА следует проводить персонализировано после стратификации тяжести поражений и риска 30-дневной летальности.

Выводы. Мультидисциплинарный подход на всех этапах диагностики ВТЭ у беременных/родильниц является обязательной составляющей кардиологического и акушерского сопровождения беременных с ВТЭ и позволяет эффективно использовать ресурсы (избегать дублирования функций); расширяет возможности контроля; улучшает качество помощи (сокращение времени, унификация подходов, деятельность по совместно разработанным протоколам); повышает уровень знаний и приобретения общего клинического и научного опыта, в котором — залог увеличения эффективности в решении дальнейших клинических задач.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие женщин. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: венозный тромбоз эмболизм, беременность, послеродовой период, кардиохирургия.

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ), клінічно представлений тромбозом глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА), є глобальним третім за частотою гострим серцево-судинним синдромом після інфаркту та інсульту. В епідеміологічних дослідженнях щорічні показники захворюваності на ТЕЛА коливаються в межах 39–115 на 100 тис. населення; при ТГВ частота захворюваності становить 53–162 на 100 тис. населення [17].

Тромбоемболія легеневої артерії являє собою різке припинення кровотоку в гілках легеневої артерії внаслідок обтурації її тромбом або емболом і є частиною синдрому тромбозу системи верхньої і нижньої порожнистих вен. У теперішній час ТЕЛА розглядають як елемент єдиного патологічного процесу — ВТЕ.

В економічно розвинутих країнах, в яких за останні 30 років знизився рівень материнської смертності від геморагічних ускладнень, гіпертензивних ускладнень вагітності і сепсису, ТЕЛА, пов'язана з вагітністю, залишається провідною причиною материнської смертності [14]. За даними світової літератури, частота тромбоемболічних ускладнень під час вагітності коливається в межах 2–5 випадків на 1000 пологів. ТЕЛА виникає в 0,1 випадку на 1000 вагітних віком до 35 років і 0,4 випадку на 1000 вагітних віком від 35 років; ТГВ — 0,304 і 0,72 випадку на 1000 відповідно. Сумарно ризик розвитку ВТЕ під час вагітності коливається в межах 0,05–1,8% і зустрічається в 10 разів частіше порівняно з не вагітними [1, 14]. Показник материнської смертності при ВТЕ становить 1,08 випадку на 100 тис.

породіль [12]. Серед причин материнської смертності в Україні ТЕЛА посідає четверте-п'яте місце.

Слід зазначити, що існує значний оверлап між клінічними симптомами ВТЕ й ознаками фізіологічних змін під час вагітності, такими як тахікардія, набряк ніг і задишка. Крім того, існують певні необґрунтовані відтермінування проведення візуальних методів дослідження під час вагітності (комп'ютерна томографія (КТ), легенева ангіографія, вентиляційно-перфузійне сканування), які пояснюються небажанням опромінювати плід. Нещодавно проведене дослідження показало, що ТЕЛА може бути виключена без КТ лише у 16% вагітних жінок на основі діагностичних шкал, визначення D-димеру та компресійної ультрасонографії обох ніг. Однак вчасне проведення КТ, легеневої ангіографії за клінічних показань дає змогу провести необхідний комплекс заходів і знизити ризик смерті або віддалених пост-тромботичних ускладнень.

Наразі існують певні розбіжності в рекомендаціях щодо діагностики ТЕЛА у вагітних. Так, рекомендації 2011 року Американського торакального товариства і товариства радіології грудної клітки виключають використання тесту на D-димері для діагностики ТЕЛА у вагітних. Однак у нещодавньому проспективному дослідженні за участю 498 вагітних із клінічно підозрюваним діагнозом ТЕЛА використано алгоритм YEARS (клінічні ознаки ТГВ, кровохаркання, ТЕЛА, як найбільш вірогідний діагноз) та рівень D-димеру. У цьому дослідженні показання для проведення опроміню-

вальних методів дослідження (КТ, ангіографія) базувалися на трьох клінічних критеріях та рівні D-димеру (<500 нг/мл, <1000 нг/мл, >1000 нг/мл). За даними авторів, застосування такого алгоритму дає змогу попередити необґрунтовані опромінення під час КТ [3, 18].

Більшість жінок із ВТЕ, пов'язаним із вагітністю, мають чіткі фактори ризику (вроджена і набута патологія системи гемостазу, хірургічні процедури і вимушена гіподинамія під час вагітності, допоміжні репродуктивні технології, системна інфекція, багатоплідна вагітність тощо), а ожиріння є загальним фактором ризику [13].

Більшість випадків ВТЕ відбуваються антенатально, рівномірно розподіляючись по всіх трьох триместрах [4]. Понад 50% ВТЕ відбуваються до 20-го тижня вагітності [8]. ТГВ становлять 75–80% антенатальних ВТЕ, а тромбози тазових вен – 10–12% ТГВ. Загалом ТЕЛА дорівнює 20–25% усіх ВТЕ, пов'язаних із вагітністю [9, 11], летальність при ТЕЛА сягає 30%. За своєчасного й адекватного лікування ТЕЛА смертність можна знизити до 1–3% [5].

Підвищена увага до проблеми тромбоемболічних ускладнень під час вагітності пов'язана з тяжкими віддаленими наслідками (передусім ризиком смерті, посттромбофлеботичним синдромом і хронічною легеневою гіпертензією) [7].

Мета дослідження – знизити показники материнської смертності та інвалідизації шляхом удосконалення діагностичної й лікувальної програм у вагітних/породіль із ВТЕ та найнебезпечнішою його формою – ТЕЛА.

Матеріали та методи дослідження

В існуючих клінічних рекомендаціях із медичного супроводу вагітних із ВТЕ алгоритм обстеження не уніфікований. Особливо це стосується обстеження за підозри ТЕЛА. Є певні розбіжності в методах і термінах діагностичної програми. Інтеграція міжнародного досвіду, урахування цих сучасних міжнародних рекомендацій стосовно дій за підозри ТЕЛА, а також власного досвіду національної мультидисциплінарної команди «Акушерська кардіологія та кардіохірургія», дало змогу обґрунтувати та запровадити модифікований алгоритм, який ми використовуємо в практичній роботі (рис. 1). Важливим моментом у виконанні цього алгоритму є обов'язкове призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ) ще до діагностичної програми, що сприяє поліпшенню результатів ведення випадків, як короточасних, так і віддалених.

Якщо в процесі виконання діагностичного алгоритму в пацієнтки підтверджується підозра на ТЕЛА, украй важливим наступним моментом діагностики є стратифікація ризику розвитку фатальних ускладнень у цієї вагітної/породіллі. Оцінка ступеня ризику гострої ТЕЛА починається за підозри захворювання та початку діагностичної програми.

Визначення ступеня тяжкості ТЕЛА і ризику ранньої (стаціонарної або 30-денної) смертності узагальнено в таблиці.

Таблиця

Стратифікація ризику ранньої (стаціонарної або 30-денної) смерті залежно від ступеня тяжкості легеневої емболії [17]

Ризик ранньої смертності	Індикатори ризику			
	нестабільна гемодинаміка ^a	клінічні параметри тяжкості і/або коморбідності ТЕЛА: PESI класу III–V або sPESI ≥ 1	дисфункція ПШ за даними Ехо-КГ або ангіо-КТ	підвищений рівень кардіотропоніну ^b
Високий	+	(+)	+	(+)
Помірний	помірно-високий	–	+	+
	помірно-низький	–	+	один або жодного позитивного
Низький	–	–	–	оцінювання необов'язкове; якщо проведено — негативне

Примітки: PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Index [17];

^a – явища зупинки серця або обструктивного шоку (систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст. або необхідні вазопресори для досягнення артеріального тиску ≥ 90 мм рт. ст., незважаючи на адекватну інфузійну терапію в поєднанні з гіперфузією органів) або стійкої гіпотензії (систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст. або падіння систолічного артеріального тиску ≥ 40 мм рт. ст. протягом 15 хв, не викликаною вперше виявленою аритмією, гіповолемією або сепсисом);

^b – підвищення лабораторних біомаркерів, таких як NT-proBNP ≥ 600 нг/л, H-FABP ≥ 6 нг/мл або копептин ≥ 24 пмоль/л, може надавати додаткову прогностичну інформацію.

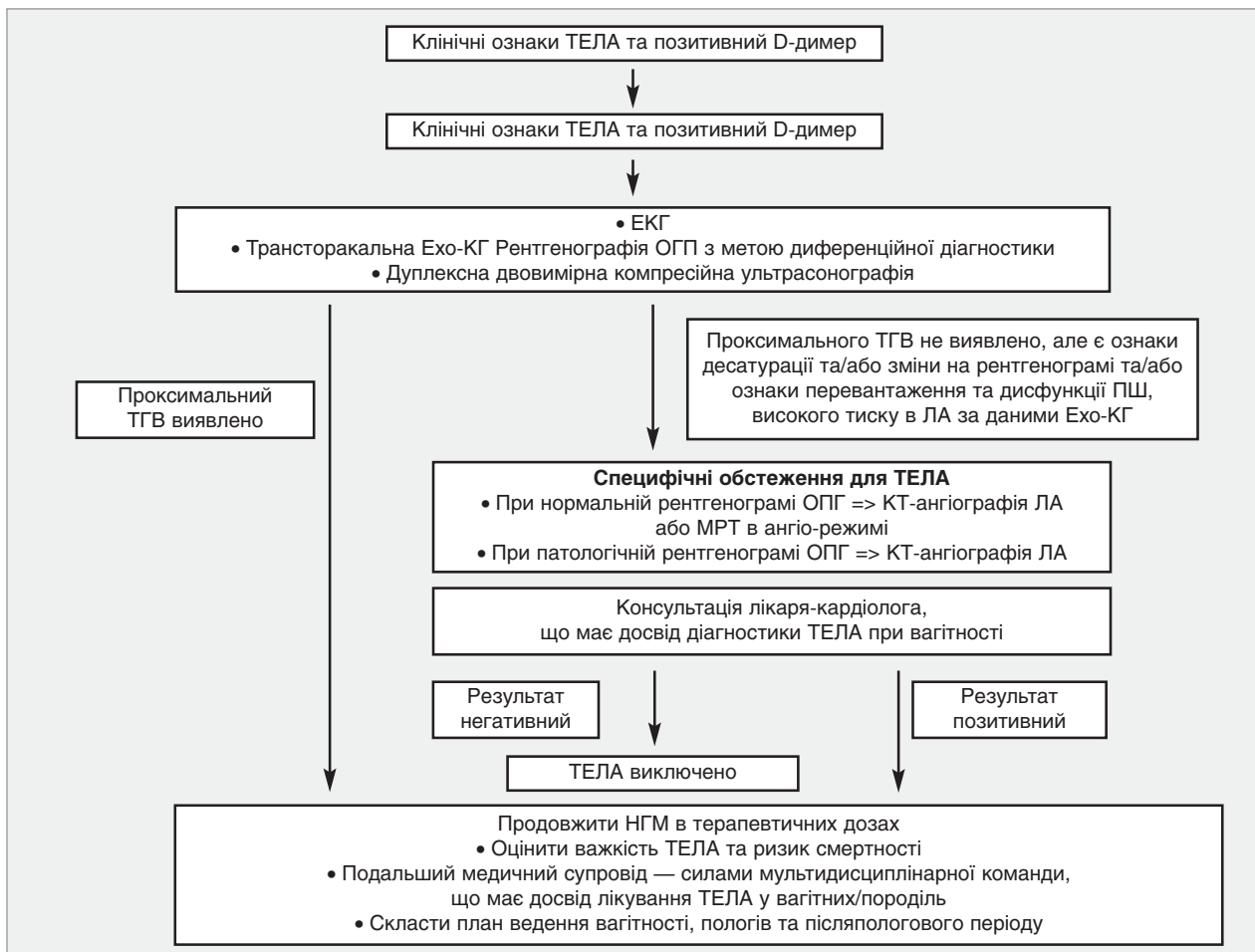


Рис. 1. Модифікований алгоритм обстеження та медичного супроводу вагітної/породіллі за підозри на ТЕЛА

Отже, у разі виявлення вагітної/породіллі з ВТЕ і підозри ТЕЛА застосовано такий **покроковий принцип медичного супроводу**.

1. Залучення всіх членів мультидисциплінарного колективу (pregnancy heart team).

2. Призначення НМГ у терапевтичних дозах.

3. Виконання діагностичного алгоритму (рис. 1).

3.1. Виявлено тромбоз глибоких вен — лікування ВТЕ і профілактика ТЕЛА.

3.2. Виявлено ТЕЛА — проведення стратифікації тяжкості ТЕЛА і ризику 30-денної смертності.

4. Після стратифікації тяжкості ТЕЛА — вибір лікувальної й перинатальної тактики.

5. Реалізація програм кардіологічного та акушерського супроводу, реабілітація та профілактика посттромбофлеботичного синдрому.

Важливим питанням є **профілактика** тромбоемболічних ускладнень вагітності. У практичній діяльності наша pregnancy heart team керується узагальненими думками експертів

Королівського коледжу з акушерства та гінекології (2015) щодо термінів проведення тромбопрофілактики:

— Антенатальна тромбопрофілактика для жінок з анамнезом попереднього ВТЕ має починатися на початку вагітності, наскільки це можливо.

— Жінки без анамнезу попереднього ВТЕ та без конкретних факторів ризику в першому триместрі або на момент госпіталізації, але з чотирма іншими факторами ризику, повинні отримувати антенатальну профілактику протягом усієї вагітності.

— Жінки без анамнезу попереднього ВТЕ та без конкретних факторів ризику в першому триместрі або на момент госпіталізації, але з трьома іншими факторами ризику, можуть розпочинати антенатальну профілактику на 28-му тижні гестації [4].

Окрема тактика застосовується під час проведення тромбопрофілактики у вагітних, які мають фактори ризику ВТЕ вже в першому триместрі вагітності.

Принципи тромбопрофілактики в таких пацієнток:

- Жінки, госпіталізовані з hyperemesis gravidarum, повинні отримувати тромбопрофілактику НМГ до зникнення симптоматики.
- У пацієнток із синдромом гіперстимуляції яєчників слід розглянути питання про тромбопрофілактику НМГ вже в першому триместрі.
- Жінки після екстракорпорального запліднення та з трьома іншими факторами ризику повинні отримувати тромбопрофілактику НМГ ще в першому триместрі [16].

Pregnancy heart team — це принцип, що має бути наріжним каменем у визначенні тактики медичного супроводу вагітних/породіль із ТЕЛА протягом усієї вагітності та у післяпологовому періоді.

На ранній стадії діагностики важливо виявити пацієнтів із масивною ТЕЛА високого ризику. Саме ця клінічна форма потребує невідкладного алгоритму діагностики та негайної реперфузії [17]. І саме нестабільна гемодинаміка є маркером ТЕЛА високого ризику (клас доказовості ІВ) [17].

Методики лікування ТЕЛА у вагітних/породіль різні залежно від клінічного стану пацієнтки, результату проведеної стратифікації тяжкості ТЕЛА і ризику летальності. НМГ є препаратами вибору для лікування ВТЕ під час вагітності та в післяпологовому періоді. Рекомендовану терапевтичну дозу НМГ розраховують на масу тіла на початок вагітності (наприклад, еноксапарин 1 мг/кг маси тіла 2 рази/добу, дальтепарин 100 МО/кг маси тіла 2 рази/добу або тинзапарин 175 МО/кг), цільове значення анти-Ха 0,6–1,2 МО/мл досягається протягом 4–6 год. Нефракціонований гепарин (НФГ) зазвичай використовують в ургентному лікуванні масивних легеневих емболій. Введення НФГ припиняють за 4–6 год до передбачуваних пологів і відновлюють інфузію через 6 год після пологів, якщо немає ускладнень у вигляді кровотечі. Тромболізис: тромболітики застосовують лише в пацієнток із вираженою гіпотензією або шоком. Після тромболізису починають інфузію НФГ зі швидкістю 18 од/кг/год. Після стабілізації вагітних/породіль переводять із НФГ на НМГ. Досвід використання кава-фільтрів

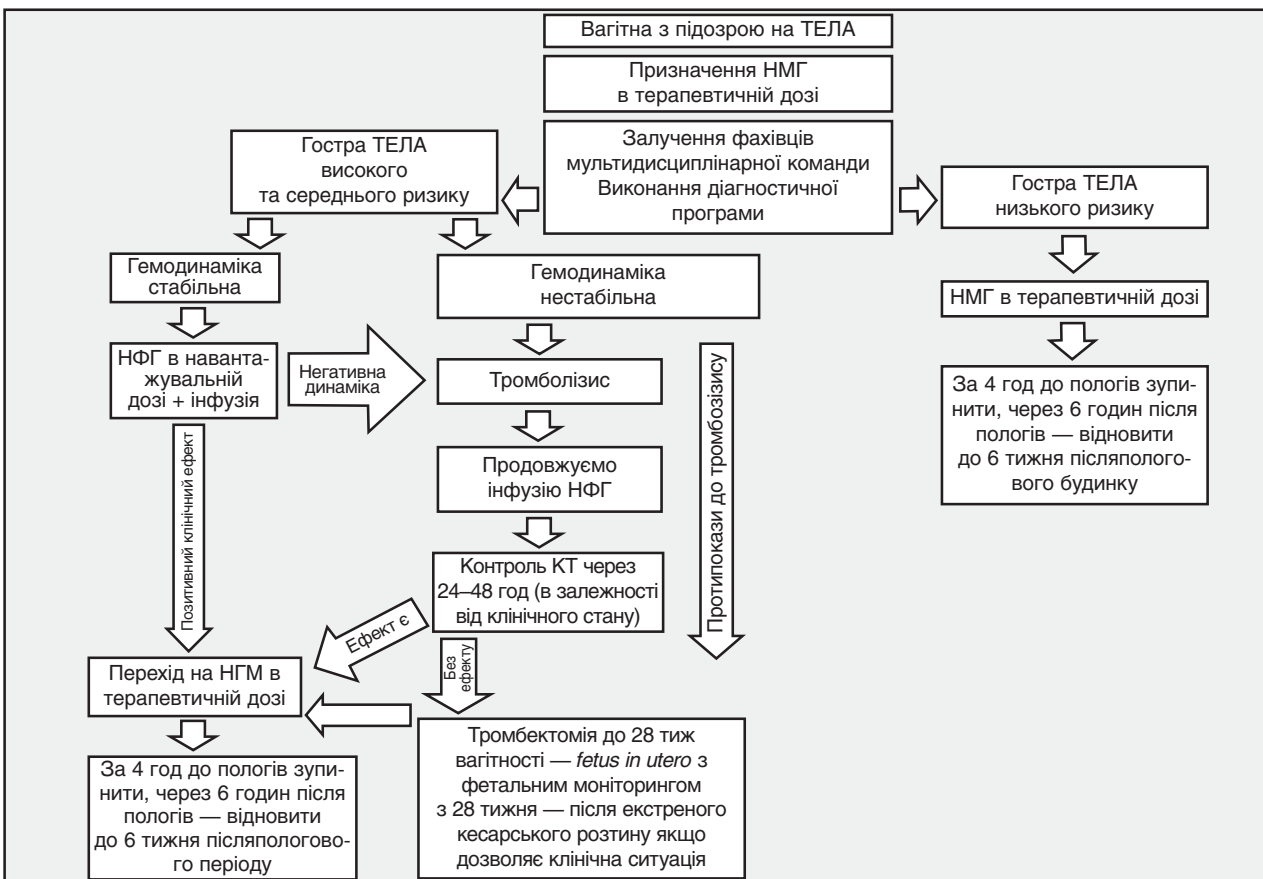


Рис. 2. Оригінальний алгоритм медичного супроводу вагітної з гострою ТЕЛА, розроблений фахівцями мультидисциплінарної команди ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» та ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

під час вагітності обмежений, і ризик, пов'язаний з процедурою, високий. Тимчасовий кава-фільтр може бути доцільним у жінок, які народжують або в яких невдовзі очікуються пологи, які мали <2 тижні антикоагулянтної терапії, та в жінок із рецидивним ВТЕ, незважаючи на адекватне лікування, або в жінок, яким антикоагулянтна терапія протипоказана [3, 14]. Перкутанну механічну тромбоектомію (ПМТ) для масивної та субмасивної гострої ТЕЛА в Україні не використовують через малий досвід і відсутність необхідних виробів медичного призначення.

Кардіохірургія є завжди опцією вибору за неефективного або неможливого тромболізу при масивній гострій ТЕЛА високого ризику. Досвід виконання тромбектомії при гострій масивній ТЕЛА під час вагітності, особливо з fetus in utero, є вкрай малим [9]. Проте з урахуванням величезного досвіду вітчизняних кардіохірургів виконання операцій на «відкритому» серці та за наявності багаторічної співпраці фахівців у pregnancy heart team, такі операції цілком можливі та досить безпечні як для матері, так і для плода.

За досвідом національної мультидисциплінарної команди (pregnancy heart team), сформованої у 2013 р. на базі двох академічних установ — ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» (ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України») та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»), принципи лікування гострої масивної ТЕЛА у вагітних/породіль викладено в такому алгоритмі (рис. 2).

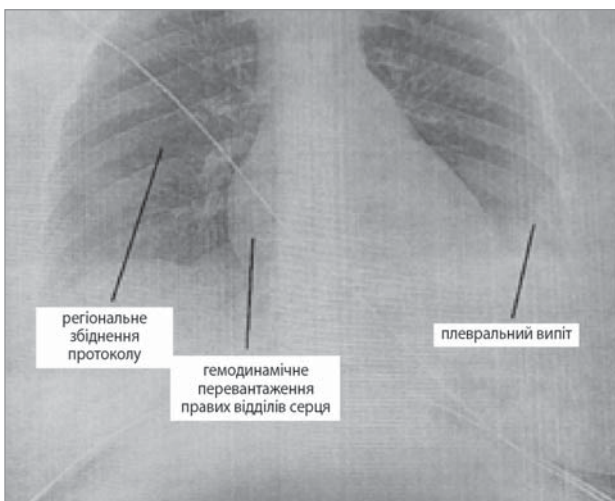


Рис. 3. Рентгенографія пацієнтки П. при масивній ТЕЛА

Протягом 2014–2019 рр. командою фахівців (pregnancy heart team) двох академічних інститутів — ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» та ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» забезпечено високоспеціалізований мультидисциплінарний медичний супровід більш ніж у 2780 вагітних із патологією серця та судин. Абсолютну більшість із них після стратифікації материнського та перинатального ризиків віднесено до I–II класу ризиків за модифікованою шкалою ВООЗ, які не потребували госпіталізації в кардіохірургічний заклад. Проте 134 жінки з високих класів ризику госпіталізовано до ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» для медикаментозної або хірургічної корекції серцевої патології або патологічних станів, що її ускладнювали. Група вагітних/породіль із ВТЕ становила 7 пацієнок, із яких 5 — вагітні, 2 — породіллі. У цій групі у 2 вагітних і 2 породіль із ТЕЛА високого ризику проведено 4 оперативні втручання (3 операції тромбектомії з легеневої артерії зі штучним кровообігом, 1 — ендovasкулярна імплантація кава-фільтра). Материнських втрат, як ранніх так і пізніх, не виявлено. Однак відмічено одну перинатальну втрату плода на 14-му тижні вагітності в пацієнтки після екстракорпорального запліднення та гострого ВТЕ.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Наводимо опис декількох **клінічних випадків** лікування гострого ВТЕ у вагітних/породіль. Ці випадки є цікавими з точки зору клініциста і дають змогу виявити недоліки супроводу й отримані ускладнення.

1. *Породілья П.*, 29 років. Доставлена до ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» каретою швидкої допомоги 12.02.2016 у колапсостані. Діагноз при госпіталізації: «ВТЕ. Гостра масивна ТЕЛА високого ризику. Колапс. Стан після проведення серцево-легеневої реанімації. НК 3. Гострий рецидивний тромбоз глибоких вен лівої нижньої кінцівки. Стан після пологів 24.01.2016. Стан після постановки кава-фільтра 12.02.2016. За даними КТ-ангіографії — гостра масивна ТЕЛА обох головних гілок легеневої артерії».

Після виконання діагностичного алгоритму за принципом fast track пацієнтку екстрено

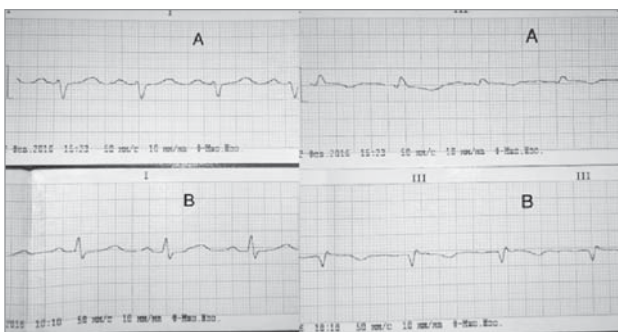


Рис. 4. Динаміка ЕКГ у пацієнтки П. при госпіталізації (А) та через 5 днів після оперативного втручання (В). При госпіталізації (А) спостерігається такий ЕКГ-симптом МакДжина—Уайта (тріада SI-QIII-TIII: поява зубця Q у III стандартному відведенні з одночасним збільшенням амплітуди зубця S у I стандартному відведенні та інверсією зубця Т у III стандартному відведенні)

доставлено до операційної протягом 40 хв після госпіталізації. Цікавими є типові зміни на рентгенограмі (рис. 3) та електрокардіограмі — ЕКГ (рис 4). Виконано тромбоектомію з гілок легеневої артерії під відеоконтролем обсягу втручання та анулопластику тристулкового клапана зі штучним кровообігом.

Породіллю виписано з кардіохірургічного стаціонару в задовільному стані та переведено на етап реабілітації під подальше спостереження мультидисциплінарної команди 19.02.2016.

2. Пацієнтка С., 39 років, 28 тижнів вагітності. Доставлена до ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» каретою швидкої допомоги 01.12.2016 із діагнозом: «ВТЕ, ТЕЛА, тромбоз глибоких вен лівої нижньої кінцівки (вени стегна та клубова вена від 27.11.2016), ТЕЛА (28.11.2016). Системний тромболізис (28.11.2016), ретромбоз стегнових вен зліва (01.12.2016) Тромбофілія. Вагітність II, 27–28 тижнів».

З історії хвороби виявлено такі цікаві факти:

27.11.2016 госпіталізовано до обласної лікарні з вираженою симптоматикою дихальної недостатності та підозрою на двобічну нижньодольову пневмонію;

28.11.2016 проведено КТ-ангіографію та встановлено клінічний діагноз: «ВТЕ, ТГВ, субмасивна ТЕЛА високого ризику». Проведено системний тромболізис альтеплазою в дозі 50 мг (вага пацієнтки — 74 кг) із подальшою інфузією НФГ 1500 од/кг + еноксапарин 0,6 мл 2 рази/добу.

01.12.2016 — повторний ТГВ. Пацієнтку переведено до ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України». При госпіталізації — клінічні ознаки ТЕЛА. ЕКГ-ознаки перевантаження

правого шлуночка, негативний зубець Т у III відведенні, БПНПГ. Ехо-КГ-ознаки перевантаження правого шлуночка, ГЛА, розрахунковий тиск у правому шлуночку — 45 мм рт. ст.

02.12.2016 виконано контрольну КТ-ангіографію (ТЕЛА субмасивна середнього ризику зі слабопозитивною динамікою).

03.12.2016 з огляду на рецидивний характер ТГВ і нестабільні тромби в системі НПВ, мультидисциплінарною командою прийнято рішення провести імплантацію тимчасового кава-фільтра в НПВ. Антикоагулянтна терапія складалася з інфузії НФГ під контролем АЧТЧ, еноксапарину (1 мг/кг) і варфарину під контролем МНО. Значне поліпшення клінічного статусу.

19.12.2016 проведено контрольну ангіографію НПВ (по нижньому полюсу кава-фільтра — масивні тромбомаси, кровотік збережений). Видалення кава-фільтра не показано.

28.12.2016 пацієнтку в задовільному стані переведено до ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Пологи фізіологічні в терміні 39 тижнів, жодних ускладнень під час пологів або післяпологовому періоді не виявлено, стан новонародженого задовільний.

У наведеному випадку субоптимальні терапевтичні дози альтеплази під час тромболізу спробоували рецидив ВТЕ і не дали змоги досягти бажаного ефекту лікування ТЕЛА

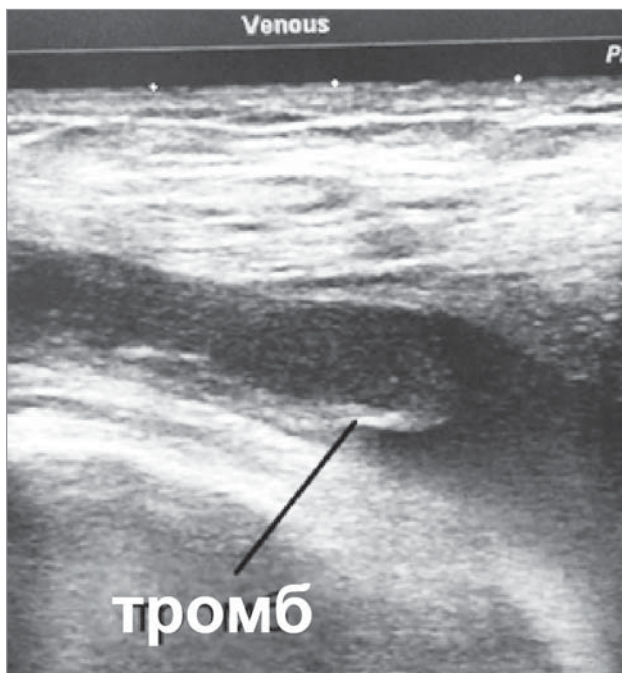


Рис. 5. Тромбоз загальної клубової вени. Компресійна доплерографія. Дані ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України»

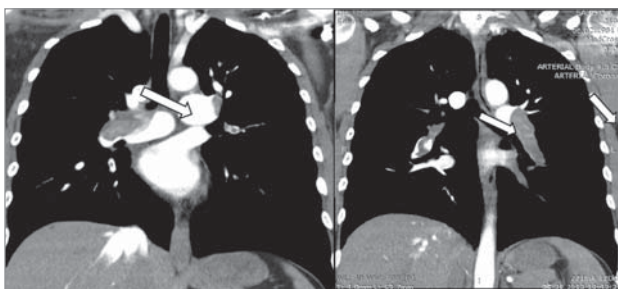


Рис. 6. Дані КТ-ангіографії пацієнтки С. Масивна ТЕЛА обох основних гілок легеневої артерії



Рис. 7. Видалені тромби з основних і дольових гілок легеневої артерії в пацієнтки С.

на спеціалізованому етапі надання медичної допомоги на рівні обласної лікарні.

3. *Пацієнтка К.*, 37 років. Госпіталізована ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» з діагнозом: «ВТЕ. Гострий ілеофеморальний тромбоз справа. Вузлова лейоміома матки великих розмірів. Вагітність ІІ, 37–38 тижнів». Виконано протокол обстеження (рентгенографія, ЕКГ, Ехо-КГ та компресійна доплерографія). Під час компресійної доплерографії (рис. 5) виявлено конусоподібний тромб клубової вени справа.

Під час виконання діагностичної програми в пацієнтки розпочалася пологова діяльність і протягом 1,5 год народився хлопчик (2900 г, 50 см, 8 балів за шкалою Апгар).

Пацієнтка в післяпологовому періоді отримувала антикоагулянтну терапію еноксапарином у дозі 1 мг/кг протягом 2 тижнів перебування в клініці ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» з подальшою пролонгацією терапії за місцем проживання.

4. *Пацієнтка Г.*, 33 роки. Госпіталізована до ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» 14.02.2018. Після проведення діагностичної програми встановлено клінічний діагноз: «ВТЕ. Гострий тромбоз внутрішньої яремної вени. Вагітність І, 10–11 тижнів, двійня. Стан після екстракорпорального запліднення, синдром гіперстимуляції яєчників, полісеро-

зит». Адекватну антикоагулянтну терапію (розрахункова терапевтична доза еноксапарину) призначено лише в ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України». 05.03.2018 пацієнтку з незначною позитивною динамікою переведено до ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». У терміні 14–15 тижнів відбувся спонтанний викидень, вишкрібання порожнини матки, післяабортний період — без ускладнень. Слід зазначити, що під час перебування в ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» проведено обстеження на вроджену тромбофілію та антифосфоліпідний синдром і виявлено гомозиготний стан значущих факторів згортання, що становить украї високій ризик тромбоемболічних ускладнень і потребує стимуляції овоцитів та ембріотрансферу із застосуванням антикоагулянтів.

5. *Пацієнтка С.*, 38 років. Госпіталізована до Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова 05.08.2019 з клінічними ознаками ТЕЛА. Після виконання діагностичної програми, включно з КТ-ангіографією (рис. 6), встановлено клінічний діагноз: «ВТЕ. Гостра масивна ТЕЛА високого ризику. Вагітність ІІ, 24–25 тижнів».

Після проведення телемедичного консилиуму із залученням членів мультидисциплінарного колективу pregnancy heart team вирішено виконати невідкладне оперативне втручання. Спеціалістами ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» проведено виїзне оперативне втручання в пацієнтки на базі Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова — тромбектомію з легеневої артерії + анулопластику тристулкового клапана зі штучним кровообігом та fetus in utero. Під час втручання виконано оригінальну методику фетального моніторингу [2] та дотримано особливих параметрів штучного кровообігу для збереження життєдіяльності плода. За допомогою екстреного втручання видалено численні тромби з головних і дольових гілок легеневої артерії (рис. 7).

Пацієнтка С. виписана зі стаціонару в задовільному стані 23.08.2019 із пролонгованою антикоагулянтною терапією НМГ і препаратами для захисту плода — гестагени (прогестерон), а також терапією супроводу — аргініну гідрохлорид, внутрішньовенні препарати заліза для відновлення депо заліза (комплекс гідроксиду заліза (ІІІ)). 13.11.2019 народила здорову

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дівчинку (3950 г, 53 см, 10 балів за шкалою Апгар).

Висновки

Венозний тромбоемболізм є загрозливою екстрагенітальною патологією, а його різновид — гостра ТЕЛА — провідною причиною материнської смертності у світі.

Діагностичний алгоритм при ВТЕ спрямований на своєчасне виявлення та лікування найскладнішої його форми — масивної ТЕЛА високого ризику.

Тромбопрофілактика у вагітних/породіль із факторами ризику виникнення ВТЕ є важливою складовою у профілактиці розвитку ТЕЛА.

Вибір оптимального методу (або комбінації методів) лікування ТЕЛА слід проводити пер-

соналізовано після стратифікації тяжкості уражень та ризику 30-денної летальності.

Мультидисциплінарний підхід на всіх етапах діагностики ВТЕ у вагітних/породіль є обов'язковою складовою кардіологічного та акушерського супроводу вагітних із ВТЕ та дає змогу ефективно використовувати ресурси (унікати дублювання функцій); розширює можливості контролю; поліпшує якість допомоги (скорочення часу, уніфікація підходів, діяльність за сумісно розробленим протоколом); підвищує рівень знань та надбання спільного клінічного й наукового досвіду, в якому — запорука збільшення ефективності у вирішенні подальших клінічних завдань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Makatsariia AD, Bitsadze VO, Akinshyna SV. (2007). Trombozy i tromboembolii v akushersko-hinekologichnii praktitsi: molekuliarno-henetychni mekhanizmy i stratehiia profilaktyky tromboembolichnykh uskladnen (ker. dlia likariv). Moskva: OOO «Medychno informatsiine ahentstvo». [Макацарія АД, Біцадзе ВО, Акіньшина СВ. (2007). Тромбози і тромбоемболії в акушерсько-гінекологічній практиці: молекулярно-генетичні механізми і стратегія профілактики тромбоемболічних ускладнень (кер. для лікарів). Москва: ООО «Медичне інформаційне агентство»].
- Siromakha SO, Lazoryshynets VV, Ohorodnyk AO, Davydova YuV ta in. (2018). Sposib monitoruvannya stanu plodu pid chas operatsii na serti materi zi shtuchnym krovoobihom. Patent na korysnu model № 129560 vid 12.11.2018. [Сіромаха СО, Лазоришинець ВВ, Огородник АО, Давидова ЮВ та ін. (2018). Спосіб моніторингу стану плоду під час операції на серці матері зі штучним кровообігом. Патент на корисну модель № 129560 від 12.11.2018].
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. (2012). VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 141 (2) (suppl): e691S-e736S.
- Bourjeily G, Paidas M, Khalil H et al. (2010). Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet. 375: 500–512.
- De Stefano V, Grandone E, Martinelli I. (2013). Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines. J Thromb Haemost.
- ESC. (2018). Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal. 00: 1–83.
- Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R. (2016, Apr). 12 Obstetric antiphospholipid syndrome. Rev Clin Esp. 216 (3): 1–11.
- Gherman RB, Goodwin TM, Leung B et al. (1999). Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. Obstet Gynecol. 94: 730–734.
- Greer IA. (2012). Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2012: 203–207.
- Haji-Chahine J, Jayle C, Tomasi J, Corbi P. (2010). Successful surgical management of massive pulmonary embolism during the second trimester in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 11: 679–681.
- James AH, Jamison MG, Brancaccio LR et al. (2006). Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. Am J Obstet Gynecol. 194: 1311–1315.
- Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, et al (eds.) on behalf of MBRRACE-UK. (2014). Saving Lives, Improving Mothers' Care — Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–2012. Oxford, University of Oxford.
- Knight M, Ukoss. (2008). Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. BJOG. 115: 453–461.
- Louise E. Simcox, Laura Ormesher, Clare Tower, Ian A Greer. (2015). Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: diagnosis and management. Breath. 11: 282–289.
- Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. (2015). 6 Green-top Guideline No. 37a — reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. (2015). Green-top Guideline Royal College of Obstetricians and Gynaecologists No. 37a.
- Stavros V. Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini et al. (2019). ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 00: 1–61.
- Van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM et al; Artemis Study Investigators. (2019). Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. N Engl J Med. 380 (12): 1139–1149.

Відомості про авторів:

Сіромаха Сергій Олегович — гол. лікар ДУ «НІСЦХ імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Амосова, 6.

Руснак А.О. — зав. відділення малоінвазивної реконструктивної хірургії ДУ «НІСЦХ імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Амосова, 6.

Леженко С.П. — ДУ «НІСЦХ імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Амосова, 6.

Огородник Артем Олександрович — ст.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; <https://orcid.org/0000-0002-6871-7935>

Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>

Лазоришинець Василь Васильович — академік НАМН України, д.мед.н., проф., директор ДУ «НІСЦХ імені М.М. Амосова НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Амосова, 6; тел. (044) 275-42-33.

Стаття надійшла до редакції 15.07.2019 р.; прийнята до друку 27.10.2019 р.

УДК 616.1-008.6+616.13/.14:611.018.74]:616-018.2-007.17]-053.2-07

О.А. Ошлянська¹, Ю.Ю. Остапенко², І.А. Чайковський³

Особливості взаємозв'язків між показниками функціонального стану серцево-судинної системи та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей з дисплазією сполучної тканини

¹ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

³Інститут кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 39-49; doi 10.15574/PP.2019.80.39

For citation: Oshlanska OA, Ostapenko YY, Chaikovsky IA. (2019). Features of the Relationship between Indicators of the Cardiovascular System Functional State and Biochemical Markers of Endothelial Dysfunction in Children with Connective Tissues Dysplasia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 39-49. doi 10.15574/PP.2019.80.39

Мета — проаналізувати взаємозв'язок між окремими показниками функціонального стану серцево-судинної системи (ССС) і провідними біохімічними показниками в дітей з клінічними ознаками дисплазії сполучної тканини (ДСТ).

Пацієнти та методи. Проведено загальноклінічне, інструментальне обстеження й додаткове біохімічне дослідження у 109 дітей віком 9–17 років із зони підвищеного радіаційного контролю, на базі стаціонару клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Проаналізовано скарги хворих, об'єктивний статус, дані інструментальних методів дослідження: електрокардіографії (ЕКГ), дані, отримані за допомогою інформаційно-вимірального комплексу пульсокардіологічної діагностики, а також біохімічні показники (L-аргінін, сумарна кількість нітритів і нітратів у крові, показники ліпідного обміну та 25(OH)D₃ у сироватці крові). Проведено математичний аналіз показників із використанням методів статистичного аналізу в пакеті Microsoft Excel та кореляційного аналізу за допомогою програми SPSS.

Результати. Найбільш інформативним серед біохімічних маркерів потенціального ризику розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) у дітей з ДСТ є вміст NO в сироватці крові. Максимальний вплив ЕД у дітей з ДСТ виявляється у вигляді порушень вегетативної регуляції, що оптимально визначати за показниками вегетативного дисбалансу (LFn і HFn) при оцінці ЕКГ програмно-апаратним комплексом (ПАК) «Кардіо-пульс». Виявлена зворотна залежність між вмістом вітаміну D у сироватці крові дітей з ДСТ і ступенем вегетативних порушень за даними оцінки ЕКГ ПАК «Кардіо-пульс». ЕД у дітей з клінічними ознаками ДСТ приводить до розвитку кардіометаболічних порушень.

Висновки. ДСТ є незалежним фактором порушень регуляції стану СССР у дітей, що опосередковується ендотеліозалежними механізмами регуляції судинного тону та зумовлює вторинні кардіометаболічні зміни. Окремі показники оцінки ЕКГ та ПАК «Кардіо-пульс», зокрема, використання оцінки симетрії зубця T та його тривалості, можна вважати скринінговими факторами виявлення ранніх ознак ЕД при ДСТ у дітей.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, судинні порушення, дисплазія сполучної тканини.

Features of the Relationship between Indicators of the Cardiovascular System Functional State and Biochemical Markers of Endothelial Dysfunction in Children with Connective Tissues Dysplasia

O.A. Oshlanska¹, Y.Y. Ostapenko², I.A. Chaikovsky³

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²SI «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine», Kyiv

³V.M. Glushkov Institute of Cybernetics of the NAS of Ukraine, Kyiv

Purpose — to analyze the connections between individual indicators of cardiovascular functional status and leading biochemical parameters in children with clinical signs of connective tissue dysplasia (DST).

Patients and methods. General clinical, instrumental examination and additional biochemical study of 109 children aged 9–17 years from the zones of increased radiation control at the hospital of the National Scientific Center of Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, complaints of patients, description of objective status and data of instrumental methods of research: electrocardiography (ECG), data obtained with the help of information-measuring complex of pulsocardiac diagnostics, analysis of biochemical parameters (L-arginine, total amount of nitrites and nitrates in blood, indicators of metabolism and 25(OH)D₃ in serum). Correlation analysis of the obtained results is made.

Results. The most informative among the biochemical markers of the potential risk of developing endothelium dysfunction (ED) in children with DST is the serum NO content. The maximum effect of ED in children with DST is manifested in the form of disorders of autonomic regulation, which is optimally determined by the indices of vegetative imbalance (LFn and HFn) when evaluating the ECG using PAC «Cardio-pulse». The inverse relationship was found between the content of vitamin D in the serum of children with DST and the degree of vegetative disorders according to the ECG evaluation of PAC Cardio-Pulse. ED in children with clinical signs of DST contributes to the development of cardiometabolic disorders.

Conclusions. Therefore, the presence of DST is an independent factor in disorders of the regulation of the cardiovascular system (CVS) in children, which is mediated by endothelium-dependent mechanisms of regulation of vascular tone and contributes to the development of secondary cardiometabolic changes. Thus, some indicators of the ECG and PAC cardio-pulse assessment, in particular the use of the evaluation of the symmetry of the tooth T and its duration, may be considered as screening factors for the detection of signs of endothelial dysfunction in DST in children and be unfavorable factors for the further development of pathology of CVS.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: children, vascular disorders, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Особенности взаимосвязи между показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани

Е.А. Ошлянская¹, Ю.Ю. Остапенко², И.А. Чайковский³

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

²ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

³Институт кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины, г. Киев

Цель — проанализировать взаимосвязь между отдельными показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и ведущими биохимическими показателями у детей с клиническими признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Пациенты и методы. Проведено общеклиническое, инструментальное обследование и дополнительное биохимическое исследование у 109 детей в возрасте 9–17 лет из зоны повышенного радиационного контроля, на базе стационара клиники ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины». Проанализированы жалобы больных, объективный статус, данные инструментальных методов исследования: электрокардиографии (ЭКГ), данные, полученные с помощью информационно-измерительного комплекса пульсокардиологической диагностики, а также биохимические показатели (L-аргинин, суммарное количество нитритов и нитратов в крови, показатели липидного обмена и 25(OH)D₃ в сыворотке крови). Проведен корреляционный анализ полученных результатов.

Результаты. Наиболее информативным среди биохимических маркеров потенциального риска развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) у детей с ДСТ является содержание NO в сыворотке крови. Максимальное влияние ЭД у детей с ДСТ проявляется в виде нарушений вегетативной регуляции, которые оптимально определять по показателям вегетативного дисбаланса (LFn и HFn) при оценке ЭКГ программно-аппаратным комплексом (ПАК) «Кардио-пульс». Обнаружена обратная зависимость между содержанием витамина D в сыворотке крови детей с ДСТ и степенью вегетативных нарушений по данным оценки ЭКГ ПАК «Кардио-пульс». ЭД у детей с клиническими признаками ДСТ приводит к развитию кардиометаболических нарушений.

Выводы. ДСТ является независимым фактором нарушений регуляции состояния ССС у детей, опосредуется эндотелийзависимыми механизмами регуляции сосудистого тонуса и приводит к развитию вторичных кардиометаболических изменений. Таким образом, отдельные показатели оценки ЭКГ и ПАК «Кардио-пульс», в частности, использование оценки симметрии зубца T и его продолжительности, можно считать скрининговыми факторами выявления признаков ЭД при ДСТ у детей.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, сосудистые нарушения, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Останніми роками актуальним є вивчення особливостей функціонування сполучної тканини в дітей та її участі в патогенезі багатьох захворювань, що обумовлено наявністю її похідних у всіх тканинах та органах людини [9]. Показники поширеності дисплазії сполучної (ДСТ) можна порівняти з поширеністю основних соціально значущих неінфекційних захворювань (13,0–85,0%) [19, 21]. За даними ряду авторів, близько 30% людей мають ДСТ [12].

Всеосяжне поширення сполучної тканини в організмі визначає і поліорганистність клінічних проявів і вторинних уражень при ДСТ: кістково-суглобові зміни, шкірні, м'язові, очні хвороби, ураження серцево-судинної системи (ССС), органів дихання, шлунково-кишкового тракту, нирок, зовнішні дисморфії тощо [22]. Останніми роками, на тлі збільшення кількості захворювань ССС, з'явилася необхідність детально дослідити роль факторів, що впливають на їх розвиток, а також вивчити особливості клінічної картини і ускладнень [2].

Попередні дослідники відмічають, що кількість скарг із боку ССС під час огляду дітей з ДСТ суттєво вища (до 42%), ніж у дітей без ДСТ. Це пояснюється наявністю при ДСТ численної кількості структурних аномалій ССС [1].

Спектр первинних серцево-судинних уражень при ДСТ надзвичайно широкий, він представлений різноманітними аномаліями серця і судин, які здебільшого не супроводжуються гемодинамічними порушеннями та вторинними ураженнями. Саме тому при ДСТ особливу увагу приділяють вивченню механізмів регуляції стану ССС. Доведено, що в основі останніх при ДСТ частіше за все лежить дисфункція ендотелію [20]. Оскільки ендотеліальний релаксуючий механізм є одним з основних механізмів саморегуляції тонусу артеріальних судин, що пристосовує їх просвіт до зміни лінійної швидкості кровотоку. Порушення вазорегуляції вважається одним із ранніх проявів ендотеліальної дисфункції (ЕД) [13]. Після встановлення її провідної ролі в ініціюванні, прогресуванні і клінічних проявах численних захворювань ЕД розглядають не тільки як маркер судинних порушень, але й як індикатор запальних процесів та інтегральний показник стану організму [14].

Ключову роль у виникненні ЕД відводять оксидативному стресу — процесу накопичення у клітинах вільних радикалів, які негативно впливають на функцію і цілісність клітини [18]. ЕД потовщує судинну стінку і, відповідно, підвищує її опір. Для оцінки виразності ЕД досліджують вміст у крові біологічно активних

речовин або факторів, що ушкоджують ендотелій, рівень яких корелює з ЕД [3]. Одним із таких факторів є оксид азоту (NO). Деякі автори [7, 11, 15] вивчали ЕД у дітей з ДСТ і довели, що в цій групі обстежених дітей частіше спостерігається ЕД, обумовлена підвищенням тону судин і порушенням ендотелій-залежної вазодилатації. Проте особливості взаємозв'язків між біохімічними маркерами ЕД і функціональними порушеннями ССС при ДСТ у дітей недостатньо вивчені.

Мета дослідження — проаналізувати взаємозв'язок між окремими показниками функціонального стану ССС і провідними біохімічними показниками в дітей з ДСТ.

Матеріали та методи дослідження

Проведено загальноклінічне, інструментальне обстеження і додаткове біохімічне дослідження у 109 дітей віком 9–17 років із зони підвищеного радіаційного контролю, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому ендокринологічному відділенні клініки Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН України. Серед обстежених 73 дитини були з ДСТ, 36 дітей — без ДСТ. До групи дітей з ДСТ увійшли діти з якнайменше трьома ознаками ДСТ у різних системах організму [3]. Середній вік обстежених становив $13,37 \pm 0,25$ року в дітей з ДСТ і $13,58 \pm 0,37$ року у дітей без ДСТ.

У групі пацієнтів, залучених до дослідження, на момент обстеження клінічних, інструментальних і лабораторних ознак ураження ССС не виявлено гострих респіраторних вірусних інфекцій або загострення іншої хронічної соматичної патології, яка б могла вплинути на зазначені показники.

У межах біохімічного дослідження додатково визначено вільний L-аргінін (LA), вміст NO і вітаміну D (25-гідроксивітаміну D) у сироватці крові. Вміст вільного L-аргініну визначено за допомогою спектрофотометричного методу Сакагучі [4]; вміст NO — за сумарною кількістю нітритів і нітратів спектрофотометричним методом із попередньою депротейнізацією [4], метаболіт 25-гідроксивітаміну D — за методом електрохемілюмінесцентного аналізу [17].

Функціональний стан ССС визначено у всіх дітей за оцінкою стандартної 12-канальної ЕКГ та інноваційною методикою інструментально-вимірюваним комплексом пульсокардіологічної діагностики (ІВК ПКД) за допомогою програмно-апаратного комплексу (ПАК) «Кардіо-

пульс» [5, 10]. Окрім загальноприйнятих показників (тривалість зубців, сегментів, інтервалів, комплексів та їх амплітуди), за допомогою ПАК «Кардіо-пульс» виміряно ряд додаткових параметрів ЕКГ: стандартне відхилення (ступінь загальної варіабельності серцевого ритму), рівень загального адаптаційного потенціалу вегетативної регуляції (SDNN); швидкість коливання частоти серцевих скорочень — ЧСС (міра симпатичної активності) (LF); абсолютна спектральна потужність регуляції (RMSSD); ентропія; абсолютна спектральна потужність в області низьких частот високочастотних хвиль, що являє собою ступінь активності ядер блукаючого нерва (парасимпатична активність) (HF); співвідношення симпатичної і парасимпатичної регуляції (LF/HF); індекс балансу співвідношення симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (BPI); узагальнені ознаки серцевої недостатності (СН) за даними всіх зубців у I відведенні; симетрію зубця T. Показники пульсової хвилі мали індекси 1 і 2 (права і ліва рука відповідно): амплітуда пульсової хвилі (АПХ), амплітуда дикротичної хвилі (АДХ), висота інцизури пульсової хвилі (ВІ), індекс дикротичної хвилі (ІДХ), тривалість анакротичної фази пульсової хвилі (ТАФ), тривалість дикротичної фази пульсової хвилі (ТДФ), тривалість фази вигнання (ТФВ), індекс висхідної хвилі (ІВХ), час наповнення (ЧН), тривалість систолічної фази серцевого циклу (ТС), тривалість діастолічної фази серцевого циклу (ТД), час відображення пульсової хвилі (ЧВХ) тощо.

Після визначення усереднених значень стандартних інтервалів ЕКГ, за допомогою ПАК додатково автоматично розраховано інтегральні показники: $K1 ((PQ+QTc)/RR)$, $K2 ((QTc+0.5QR)/(PQ+QTc))$; індекс Макруза; психоемоційний індекс (співвідношення потужності спектра ряду R-R інтервалів у різних діапазонах з урахуванням когерентності серцевого ритму) [5].

Проведено математичний аналіз досліджуваних показників із використанням параметричних методів статистичного аналізу в пакеті Microsoft Excel та кореляційного методу за допомогою програми SPSS із визначенням критеріїв Спірмена [6].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

В обстежених дітей виявлено численну вторинну патологію. Під час аналізу спектра супутньої патології в обстежених дітей за даними історій хвороби та амбулаторних карт відмічено вегетативну дисфункцію у 20 (27,4%) дітей з ДСТ та 7 (19,44%) дітей без ДСТ.

Ураження щитоподібної залози загалом встановлено у 65 (89,04%) дітей з ДСТ (вузловий зоб — у 4 дітей, нетоксичний дифузний зоб 1-го А ст. — у 48 обстежених, 2-го ст. — у 3 пацієнтів, хронічний аутоімунний тиреоїдит — у 10 пацієнтів) та у 25 (69,44%) дітей без ДСТ (нетоксичний дифузний зоб 1-го А ст. — у 19 обстежених, 2-го ст. — в 1 обстеженого, хронічний аутоімунний тиреоїдит — у 5 пацієнтів).

Порушення толерантності до вуглеводів і передчасний статевий розвиток виявлено у 2 дітей з ДСТ та в 1 дитини без ДСТ; інсулінорезистентність — відповідно в 11 і 5 обстежених, дисфункцію гіпоталамуса — у 17 і 9 дітей. При ДСТ ожиріння 1-го ст. встановлено лише в 7 пацієнтів, 2-го ст. — в 11 обстежених, передожиріння — у 3 дітей. За відсутності ДСТ ожиріння 2-го ст. зареєстровано у 6 дітей, 3-го ст. — в 1 обстеженого, передожиріння — у 4 дітей, надлишкову масу тіла — у 3 пацієнтів. Хронічний гастрит і гастродуоденіт у стадії ремісії виявлено у 19 дітей з ДСТ та у 8 пацієнтів без ДСТ.

За результатами загального аналізу крові встановлено анемію у 3 пацієнтів з ДСТ та

в 1 дитини без ДСТ. Зміни вмісту тромбоцитів, лейкоцитів та зміни в лейкоцитарній формулі в обстежених дітей не виявлені. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у дітей з ДСТ була загалом у межах нормальних значень і суттєво не відрізнялася від показника у дітей без ДСТ (у дітей з ДСТ — $9,7 \pm 7,5$ мм/год, у дітей без ДСТ — $7,9 \pm 4,4$ мм/год). Концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) з малою масою ($4,166$ кДа) у дітей з ДСТ була навіть меншою ($10,8 \pm 3,6$ одиниць оптичної щільності), ніж у дітей без ДСТ ($32,6 \pm 5,1$ одиниць оптичної щільності), аналогічні особливості виявлені і під час оцінки вмісту ЦІК із великою масою ($7,2$ кДа): у дітей з ДСТ — $92,9 \pm 13,8$ одиниць оптичної щільності, у дітей без ДСТ — $128,2 \pm 15,2$ одиниць оптичної щільності.

У 57 (78,08%) дітей з ДСТ виявлено зміни на стандартній 12-канальній ЕКГ (проти 23 (63,88%) дітей без ДСТ). Серед них у 35 (47,94%) обстежених з ДСТ відмічено помірні метаболічні порушення міокарда (без ДСТ — у 13 (36,11%)).

Окремі, найбільш інформативні за результатами наших попередніх досліджень, показники варіабельності ритму серця, стану міокарда та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з та без ДСТ наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, аналіз регуляції функцій серця за даними ЕКГ, зареєстрованої ІВК

Таблиця 1

Показники варіабельності ритму серця, стану міокарда та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з і без ДСТ, $M \pm m$

Показник, од. виміру	Значення показника в групах дітей	
	з ДСТ (n=73)	без ДСТ (n=36)
RMSSD, мс	$53,51 \pm 3,63$	$68,25 \pm 2,37^*$
LFn	$67,65 \pm 5,23$	$42,2 \pm 5,33^*$
HFn	$47,57 \pm 2,95$	$57,75 \pm 3,32^*$
АПХ	$4409,12 \pm 651,2$	$2828,75 \pm 624,6^*$
АДХ	$2542,29 \pm 354,6$	$1380,75 \pm 307,9^*$
ВІ	$2637,56 \pm 371,8$	$1606,92 \pm 391,8^*$
Амплітуда зубця р у І відведенні	$426,66 \pm 111,01$	$700,92 \pm 112,65^*$
Амплітуда зубця Q у І відведенні	$-(55,29 \pm 14,69)$	$-(16,25 \pm 16,97)^*$
Амплітуда зубця R у І відведенні	$2112,1 \pm 204,12$	$4077,25 \pm 648,86^*$
Амплітуда зубця S у І відведенні	$-(511,96 \pm 587,2)$	$-(668,58 \pm 630,1)^*$
Амплітуда зубця T у І відведенні	$1593,15 \pm 88,19$	$2607 \pm 57,60^*$
Площа зубця T у І відведенні	$63,28 \pm 3,59$	$102,88 \pm 4,38^*$
Підйом т. J над ізолінією	$19,37 \pm 14,10$	$44,39 \pm 40,77^*$
Зміщення сегмента ST через 0,08 с після точки J у І відведенні	$0,32 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,06^*$
Площа комплексу QRS у І відведенні	$0,09 \pm 0,00$	$0,13 \pm 0,01^*$
Площа зубця T у І відведенні	$60,10 \pm 2,24$	$79,61 \pm 6,53^*$
Тривалість інтервалу QT	$0,44 \pm 0,002$	$0,42 \pm 0,005^*$

Примітка: * — різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники біохімічного та ендокринологічного дослідження в сироватці крові дітей з і без ДСТ, M±m

Показник	Значення показника в групах дітей	
	з ДСТ (n=33)	без ДСТ (n=24)
L-аргінін (LA), мкмоль/л	240,13±10,62	225,96±14,89*
Оксид азоту (NO), мкмоль/л	9,56±6,47	6,47±1,43*
Вітамін Д (25(ОН)D ₃ (вD), нг/мл	13,49± 3,01	21,68±5,68*
Глюкоза крові (Г), ммоль/л	4,98±0,06	4,88±0,06
Аспартатамінотрансфераза (АСТ), МО/л	23,41±0,64	22,77±0,76
Аланінамінотрансфераза (АЛТ), МО/л	15,78±0,79	15,25±1,03
Холестерин (ХС), мкмоль/л	4,25±0,11	4,24±0,19
β-ліпопротеїди (βЛП), ммоль/л	31,22±1,07*	36,12±2,5
Тригліцериди (ТГ), од/л	1,22±0,16	1,26±0,11
Лужна фосфатаза (ЛФ), МО/л	471,16±12,34	531±31,4
α-амілаза (αА), од/л	124,49±7,33	70,2±0*
Тироксин (Т ₄), нмоль/л	12,64±0,33	12,33±0,38
Антитіла до тиреопероксидази (аТРО), МО/л	51,67±15,03	65,02±13,3
Антитіла до тиреотропного гормону (аТТГ), МО/л	27,18±2,76	95,68±2,5

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p<0,05).

ПКД ПАК «Кардіо-пульс», показав, що порушення електрофізіологічних показників міокарда в дітей з ДСТ були виразнішими. Найбільш зміненими серед показників ІВК ПКД у дітей з ДСТ були показники симпатичної та парасимпатичної регуляції (LFn, HFn), індекс співвідношення фаз ЕКГ, амплітуда зубця R у I відведенні та площа зубця T у I відведенні. Зазначене показало більш суттєве клінічне значення вегетативного дисбалансу в розвитку ССС змін при ДСТ. Зміни амплітуди зубця r у I відведенні, суттєві ознаки асиметрії зубця T у дітей з ДСТ свідчили про приховані порушення кардіометаболізму, що могло розглядатися як прогностично несприятливий фактор подальшого розвитку патології міокарда.

Для оцінки їх залежності від біохімічних показників ЕД досліджено окремі найінформативніші біохімічні показники і вміст гормонів, що відображають функцію щитоподібної залози (табл. 2).

За даними таблиці 2, у дітей з ДСТ виявлено більший вміст L-аргініну, NO і нижчий рівень 25-гідроксिवітаміну D, метаболіту вітаміну D у сироватці крові.

Під час кореляційного аналізу оцінено всі доступні електрофізіологічні параметри за ІВК ПКД ПАК «Кардіо-пульс П», дані яких вже опубліковані нами в попередніх друкованих роботах [8]. Результати аналізу наведено в таблиці 3.

За даними таблиці 3, вміст глюкози, холестерину, ліпопротеїдів і тригліцеридів сироватки

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки (значення r) між електрофізіологічними параметрами стану серцево-судинної системи, біохімічними та імунологічними показниками в обстежених дітей

Показники ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Біохімічні, ендокринологічні показники																
	LA	NO	вD	Г	АСТ	АЛТ	ХС	ТГ	β-ЛП	ЛФ	α-а	ТТГ	FT4	аТРО	аТТГ	ЦІК 1	ЦІК 2
Оперативний контроль регуляції	0,048	0,213	0,345	0,099	-0,048	-0,095	0,041	0,153	0,077	0,017	0,146	0,218	0,052	0,111	0,056	-0,104	-0,184
ЧСС	-0,197	-0,188	-0,503	0,038	0,069	0,082	0,166	0,097	0,093	0,220	-0,072	0,092	0,049	-0,089	-0,071	0,031	-0,002
SDNN	0,251	0,152	0,905	0,066	-0,054	-0,166	-0,157	-0,060	-0,083	-0,084	0,120	0,014	0,022	-0,028	0,080	-0,205	-0,069
RMSSD	0,269	0,138	0,918	0,036	-0,022	-0,127	-0,206	-0,067	-0,122	-0,054	0,123	-0,030	0,047	-0,031	0,107	-0,161	-0,001
Індекс напруження	-0,226	-0,261	-0,894	-0,111	0,095	0,263	0,030	-0,071	0,016	0,124	-0,139	-0,075	0,065	-0,065	-0,027	0,240	0,211

Показники ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Біохімічні, ендокринологічні показники																
	LA	NO	VD	Г	АСТ	АЛТ	ХС	ТГ	β-ЛП	ЛФ	α-а	ТТГ	FT4	aTPO	aТТГ	ЦІК 1	ЦІК 2
Триангулярний індекс	-0,279	-0,196	-0,929	-0,122	0,008	0,143	-0,017	0,042	0,073	0,110	-0,128	-0,001	0,049	0,013	-0,007	0,213	0,138
PNN50	0,289	0,236	0,833	0,055	0,037	-0,085	-0,142	-0,102	-0,150	-0,066	0,153	-0,030	0,021	-0,003	0,145	-0,148	-0,063
PNN20	0,304	0,233	0,757	0,047	0,033	-0,083	-0,100	-0,079	-0,103	-0,077	0,189	0,002	-0,001	0,023	0,060	-0,107	-0,055
SDSD	0,258	0,078	0,877	0,029	-0,038	-0,129	-0,210	-0,041	-0,081	-0,037	0,115	-0,023	0,081	-0,049	0,099	-0,162	-0,001
Стан резерву регуляції	-0,163	-0,113	-0,891	0,072	-0,057	0,015	0,204	0,082	0,162	-0,007	-0,071	0,052	-0,006	0,048	-0,059	0,033	-0,100
Вегетативний баланс 1	-0,190	-0,061	-0,289	0,079	-0,133	-0,080	0,087	0,158	0,093	0,012	-0,030	0,095	-0,032	0,096	0,003	-0,020	-0,031
Вегетативний баланс 2	-0,219	-0,248	-0,916	-0,127	0,083	0,245	0,006	-0,070	0,011	0,077	-0,150	-0,088	0,030	-0,060	-0,031	0,286	0,255
Загальний рівень біоенергетики	0,194	0,108	0,771	0,080	-0,040	-0,157	-0,212	-0,010	-0,086	0,044	0,063	-0,037	0,041	-0,061	0,041	-0,147	0,051
Активність ВЦР	-0,145	-0,384	-0,720	0,066	-0,047	0,020	0,329	-0,100	0,207	0,094	-0,014	0,088	0,011	0,164	-0,063	0,149	0,027
Активність ПРР	-0,264	-0,290	-0,753	0,125	-0,109	-0,084	0,312	0,012	0,184	0,124	-0,017	0,057	-0,018	0,126	-0,081	0,035	0,007
Ентропія	0,330	0,210	0,552	0,000	0,065	-0,062	-0,101	-0,106	-0,118	-0,118	0,174	0,030	-0,021	0,092	0,051	-0,059	0,008
Фрактальний індекс	0,133	0,010	-0,499	-0,029	0,116	0,092	-0,027	0,004	0,044	0,047	0,000	0,113	-0,068	0,126	0,100	-0,041	0,054
DFA	-0,096	-0,343	-0,790	0,057	-0,028	-0,035	0,229	-0,055	0,124	-0,010	-0,082	0,004	-0,028	0,021	-0,163	0,172	-0,002
VLF	0,148	-0,164	0,276	0,226	-0,092	-0,108	0,141	-0,129	0,111	0,093	0,087	0,025	0,049	0,010	-0,078	0,065	-0,047
LF	0,232	0,178	0,793	0,056	-0,003	-0,140	-0,181	0,015	-0,029	0,030	0,047	-0,068	0,089	-0,072	0,016	-0,094	0,015
HF	0,141	0,116	0,737	0,026	-0,034	-0,139	-0,280	0,015	-0,154	0,025	0,047	-0,028	0,001	-0,060	0,081	-0,202	0,087
LFn	-0,129	-0,060	-0,361	0,161	-0,149	-0,083	0,117	-0,056	0,003	-0,001	-0,019	-0,004	-0,053	-0,015	-0,096	0,007	-0,007
HFn	0,092	0,095	0,361	-0,086	0,134	0,075	-0,142	-0,105	-0,150	0,003	0,059	-0,054	-0,033	-0,076	0,018	-0,022	0,021
Інтегральні показники	-0,278	-0,128	-0,452	-0,032	-0,108	-0,180	0,190	-0,017	0,130	-0,090	0,078	0,036	-0,114	0,146	-0,052	0,071	0,010
Функціональний стан за Баєвським	0,324	0,143	0,434	0,001	0,042	0,100	-0,180	0,022	-0,124	0,084	-0,065	-0,044	0,110	-0,184	0,051	-0,034	-0,043
Комплексний показник регуляції	-0,139	-0,013	-0,809	0,099	-0,070	-0,044	0,198	0,118	0,166	-0,013	0,015	0,131	-0,003	0,093	-0,036	-0,005	-0,149
ЧСС	-0,197	-0,188	-0,503	0,038	0,069	0,082	0,166	0,097	0,093	0,220	-0,072	0,092	0,049	-0,089	-0,071	0,031	-0,002
Оперативний контроль стану міокарда	0,403	0,160	-0,181	-0,090	-0,098	-0,026	-0,018	-0,144	-0,108	-0,028	-0,070	-0,041	0,059	-0,003	0,029	-0,040	-0,011
Зсув сегмента ST над ізолінією	-0,275	0,201	-0,294	0,116	0,008	0,047	0,021	0,120	0,041	0,099	-0,114	-0,221	0,070	-0,143	-0,018	-0,023	-0,176
Висота зубця Т над ізолінією	0,038	0,304	0,206	0,093	0,066	-0,120	-0,188	-0,144	-0,309	-0,106	-0,016	-0,228	-0,006	-0,199	-0,171	-0,225	0,012
Симетрія зубця Т максимальних похідних	-0,009	-0,022	-0,165	0,082	-0,275	-0,213	0,013	-0,003	0,181	0,115	0,017	0,103	-0,069	0,104	0,039	-0,089	-0,192

Показники ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Біохімічні, ендокринологічні показники																
	LA	NO	VD	Г	АСТ	АЛТ	ХС	ТГ	β-ЛП	ЛФ	α-а	ТТГ	FT4	aTPO	aTTГ	ЦІК 1	ЦІК 2
Симетрія зубця Т за відношенням площ трикутників	0,134	0,150	-0,479	-0,156	0,018	0,010	-0,067	-0,006	-0,112	-0,104	-0,083	-0,115	0,062	-0,022	-0,102	0,132	0,195
Індекс співвідношення фаз ЕКГ	0,348	0,152	-0,500	0,112	-0,212	-0,186	-0,121	-0,045	-0,039	-0,050	-0,114	-0,031	0,111	0,063	0,091	0,125	0,057
K1	-0,209	-0,196	-0,550	0,062	0,085	0,094	0,181	0,074	0,091	0,173	-0,100	0,128	0,005	-0,112	-0,091	0,057	0,022
K2	0,075	-0,020	0,001	-0,032	0,023	-0,174	-0,049	0,105	-0,104	-0,029	0,114	0,180	-0,107	0,145	-0,030	-0,084	0,104
Золотий поділ	0,180	0,219	0,511	-0,059	-0,066	-0,009	-0,174	-0,112	-0,101	-0,142	0,059	-0,184	0,020	0,064	0,079	-0,042	-0,027
Стан резерву міокарда	-0,253	-0,286	-0,410	-0,003	-0,093	0,067	0,207	0,153	0,189	-0,145	-0,009	0,053	0,151	-0,044	0,070	-0,011	-0,050
Індекс амплітуд і площ зубців у I відведенні	-0,293	-0,111	-0,103	0,147	0,109	0,156	0,252	0,242	0,224	-0,101	0,182	0,096	0,024	0,012	0,061	0,079	0,058
Амплітуда зубця Р	0,090	0,001	0,045	0,042	0,117	-0,040	-0,049	0,095	0,170	0,183	-0,026	-0,116	0,053	-0,057	-0,217	-0,116	-0,147
Амплітуда зубця Q	0,002	0,109	0,013	0,058	-0,142	-0,095	-0,140	0,125	-0,036	-0,438	-0,140	-0,068	0,003	-0,129	-0,294	-0,097	0,026
Амплітуда зубця R	-0,243	-0,058	-0,250	-0,067	0,110	0,253	0,134	0,264	0,258	0,209	0,027	0,053	0,007	0,031	0,167	0,035	-0,161
Амплітуда зубця S	0,029	-0,343	-0,636	-0,111	-0,059	-0,059	0,093	0,069	-0,040	-0,252	-0,099	0,134	0,160	0,047	0,008	-0,191	-0,129
Амплітуда зубця Т	-0,243	0,298	-0,124	0,088	0,216	0,052	-0,026	0,274	-0,002	0,072	0,006	-0,164	0,001	-0,253	-0,089	-0,224	-0,265
Площа зубця Р	0,201	-0,216	0,028	0,120	-0,137	-0,101	-0,159	-0,118	-0,141	0,031	-0,011	-0,023	-0,032	-0,059	-0,026	-0,021	-0,034
Площа комплексу QRS	-0,148	-0,001	-0,405	-0,128	0,013	0,259	0,030	0,191	0,128	0,129	-0,101	-0,056	0,056	0,021	0,225	0,004	-0,222
Площа зубця Т	-0,249	0,331	-0,047	0,140	0,188	0,022	-0,020	0,239	-0,010	0,049	-0,004	-0,197	-0,042	-0,226	-0,095	-0,216	-0,257
Відношення площ Р/QRS	0,166	-0,025	0,517	0,274	0,083	-0,209	-0,067	-0,184	-0,106	-0,060	0,021	-0,059	-0,062	-0,016	-0,171	-0,075	0,072
Відношення амплітуд зубців R/P	-0,236	-0,047	-0,156	0,019	0,027	0,254	0,188	0,244	0,177	0,094	0,041	0,118	-0,008	0,105	0,384	0,020	-0,189
Відношення амплітуд зубців Q/R	-0,005	-0,085	0,020	-0,063	0,180	0,053	0,146	-0,135	0,001	0,461	0,123	0,059	-0,006	0,095	0,221	0,106	-0,020
Відношення амплітуд зубців R/T	-0,063	-0,258	-0,061	-0,045	-0,042	0,238	0,143	0,059	0,285	0,164	0,014	0,192	0,043	0,286	0,292	0,158	-0,016
Відношення амплітуд зубців R/S	-0,199	-0,087	-0,574	0,117	-0,059	0,037	-0,061	0,246	0,077	0,014	-0,001	0,072	0,067	-0,031	-0,076	-0,039	0,019
Підйом точки J над ізолінією	0,017	-0,058	-0,618	-0,153	-0,097	0,019	-0,050	0,192	-0,007	-0,222	-0,252	-0,004	0,217	-0,069	-0,009	-0,091	-0,100
Індекс тривалості інтервалів ЕКГ	-0,148	-0,293	-0,502	-0,065	-0,191	-0,054	0,097	0,012	0,136	-0,100	-0,140	-0,003	0,156	-0,075	0,012	-0,053	-0,087
Тривалість зубця Р	-0,129	0,162	-0,044	-0,011	-0,094	0,045	-0,055	-0,009	0,111	0,059	-0,071	-0,064	-0,183	-0,090	0,039	-0,096	-0,193
Тривалість зубця Q	-0,150	-0,022	0,099	-0,043	0,214	0,137	0,070	-0,100	-0,044	0,100	0,139	0,098	0,013	0,175	0,213	0,017	-0,165
Тривалість зубця S	-0,001	0,030	0,587	0,008	0,103	-0,003	0,003	-0,023	0,018	0,045	0,046	0,003	-0,059	-0,006	-0,017	0,029	0,058
Тривалість сегмента PQ	-0,084	-0,079	-0,186	0,090	-0,051	0,129	0,061	-0,061	0,116	0,001	-0,175	-0,110	0,042	-0,215	-0,072	0,116	0,007

Показники ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Біохімічні, ендокринологічні показники																
	LA	NO	вD	Г	ACT	АЛТ	ХС	ТГ	β-ЛП	ЛФ	α-а	ТТГ	FT4	aTPO	aTTГ	ЦІК 1	ЦІК 2
Тривалість комплексу QRS	0,118	-0,230	0,493	0,050	-0,159	-0,065	0,174	-0,032	0,273	0,000	0,000	0,489	0,084	0,876	0,135	0,000	0,000
Тривалість сегмента QT	0,106	0,098	0,425	0,019	0,026	-0,103	-0,168	-0,053	-0,176	-0,255	0,067	0,063	-0,180	0,092	0,014	0,007	0,080
Тривалість інтервалу QT	-0,159	-0,174	-0,421	0,082	0,121	-0,034	0,068	0,074	-0,044	-0,035	-0,011	0,250	-0,173	0,006	-0,072	0,054	0,098
Тривалість QTcF	-0,064	-0,087	-0,099	0,073	0,104	-0,078	-0,025	0,032	-0,112	-0,147	0,028	0,223	-0,216	0,047	-0,048	0,047	0,114
Тривалість Tr-Te	-0,125	0,059	-0,478	-0,106	0,079	-0,049	-0,053	0,285	0,108	-0,011	-0,010	0,025	0,048	-0,037	-0,138	-0,008	-0,008
Індекс Макруза	-0,012	0,261	0,107	-0,073	0,077	-0,067	-0,113	0,291	0,023	0,004	0,016	0,031	0,005	-0,008	-0,099	-0,031	-0,021
Відношення тривалості Tr-Te/JTa	-0,004	-0,007	0,330	0,082	-0,177	-0,310	-0,021	0,064	0,162	0,078	-0,089	-0,020	-0,102	0,005	0,029	-0,034	-0,086
Відношення тривалості Tr-Te/JT	-0,101	-0,014	-0,655	0,005	-0,191	-0,085	0,121	0,011	0,145	0,109	-0,141	-0,118	0,022	-0,010	0,026	-0,048	-0,117
Відношення тривалості Jta/JT	0,101	0,014	0,655	-0,009	0,222	0,171	-0,075	0,041	-0,098	-0,094	0,142	0,097	-0,041	0,006	-0,030	0,056	0,110
Індекс стаціонарності міокарда	0,138	0,007		0,148	-0,057	-0,019	0,105	0,059	0,097	-0,181	0,000	-0,070	0,041	0,037	0,007	-0,119	0,023
Кут альфа Т	0,238	-0,196	0,177	-0,114	-0,209	-0,029	-0,151	-0,295	-0,012	0,054	-0,134	0,034	0,143	0,130	0,051	0,146	0,224
Ознаки серцево-судинної недостатності за 1 відведенням	0,171	-0,026	0,517	0,274	0,082	-0,210	-0,068	-0,185	-0,107	-0,060	0,021	-0,061	-0,063	-0,015	-0,171	-0,075	0,072
Комплексний показник міокарда за 1 відведенням	0,154	-0,036	-0,613	-0,120	-0,161	0,057	0,106	0,020	0,057	-0,099	-0,088	0,011	0,159	-0,016	0,100	-0,028	-0,073
Порушення ритму	-0,086	0,046	-0,005	0,029	0,036	0,027	-0,118	-0,120	-0,181	0,071	0,000	0,096	0,057	-0,077	-0,051	0,132	-0,132
Стан нервово-психічного напруження за Машиним	-0,054	-0,115	-0,394	-0,089	0,061	0,017	0,000	0,029	0,058	0,079	-0,061	0,029	-0,102	0,029	-0,063	0,299	0,327
Індекс емоційного напруження	-0,004	0,285	0,479	-0,006	-0,031	-0,078	0,020	0,101	0,082	-0,074	0,039	-0,117	0,070	-0,068	-0,020	-0,119	-0,034
Психоемоційний індекс	-0,021	0,224	0,676	0,144	-0,090	-0,061	0,049	0,027	-0,007	-0,088	0,053	-0,047	0,122	-0,039	0,051	-0,315	-0,279
ЧСС	0	0	0	0,230	0,135	-0,136	0,008	-0,128	-0,144	0,071	0	-0,094	0,001	-0,233	0,062	-0,253	-0,256
Швидкість пульсової хвилі	0	0	0	-0,080	-0,078	-0,076	-0,259	-0,039	-0,052	-0,268	0	-0,228	0,021	-0,007	-0,193	-0,194	-0,349
АПХ1	-0,095	-0,143	-0,683	-0,003	-0,128	0,011	-0,042	0,216	0,044	0,172	-0,084	-0,003	-0,112	0,047	0,016	0,062	0,013
АПХ2	-0,148	-0,084	-0,736	0,005	-0,105	0,095	0,021	0,340	0,126	0,141	-0,126	0,051	-0,049	-0,058	-0,056	-0,082	0,111
АДХ1	-0,092	-0,164	-0,455	-0,037	-0,105	0,014	0,005	0,188	0,092	0,133	-0,004	-0,032	-0,116	0,091	-0,039	0,026	0,016
АДХ2	-0,124	-0,157	-0,105	-0,007	-0,043	0,145	0,070	0,199	0,125	0,130	0,108	0,050	-0,061	-0,009	-0,055	-0,075	0,107
ВІ 1	-0,093	-0,212	-0,545	-0,032	-0,072	0,035	-0,001	0,219	0,092	0,154	-0,032	-0,030	-0,116	0,076	-0,019	0,034	0,008
ВІ 2	-0,171	-0,156	-0,534	-0,044	-0,028	0,156	0,078	0,294	0,164	0,143	-0,046	0,066	-0,038	-0,032	-0,044	-0,085	0,112
ІДХ1	0,045	-0,063	0,791	0,113	0,124	-0,012	0,022	-0,166	-0,074	0,006	0,029	-0,006	0,038	-0,027	0,011	-0,116	-0,290
ІДХ2	-0,008	-0,166	0,752	-0,173	0,131	0,006	-0,036	-0,224	-0,077	-0,022	0,152	0,003	0,045	0,047	0,063	-0,083	0,014
ТАФ1	0,197	-0,049	0,524	0,018	0,051	0,071	-0,127	0,059	0,002	-0,036	0,029	-0,036	0,122	0,017	0,014	-0,056	0,074
ТАФ2	0,234	0,098	0,910	0,109	0,079	0,018	-0,220	-0,014	-0,153	-0,050	0,056	-0,015	-0,027	0,031	0,029	-0,135	-0,011

Продовження табл. 3

Показники ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Біохімічні, ендокринологічні показники																
	LA	NO	VD	Г	АСТ	АЛТ	ХС	ТГ	β-ЛП	ЛФ	α-а	ТТГ	FT4	aTPO	aTTГ	ЦІК 1	ЦІК 2
ТДФ1	0,069	0,255	0,029	-0,177	-0,028	-0,005	-0,109	-0,081	-0,034	-0,164	0,036	-0,080	-0,047	0,116	0,048	0,149	0,099
ТДФ2	0,084	0,180	0,094	-0,131	-0,068	-0,039	-0,098	-0,161	-0,084	-0,206	0,037	-0,149	-0,022	0,112	0,054	0,085	0,010
ТФВ1	0,142	0,200	0,395	-0,116	0,004	0,030	-0,136	-0,029	-0,023	-0,133	0,039	-0,073	0,025	0,089	0,040	0,078	0,104
ТФВ2	0,159	0,186	0,232	-0,063	-0,024	-0,025	-0,166	-0,137	-0,129	-0,187	0,052	-0,127	-0,029	0,103	0,055	0,015	0,004
ІВХ1	-0,121	0,195	-0,355	-0,067	-0,247	-0,120	0,070	0,042	0,053	-0,085	0,018	-0,050	-0,272	0,172	0,081	0,117	0,149
ІВХ2	-0,023	0,200	-0,507	-0,040	-0,186	-0,037	0,129	0,063	0,140	-0,125	-0,005	-0,097	-0,187	0,069	-0,031	0,219	-0,023
ЧН1	0,193	-0,127	0,420	-0,030	0,196	0,122	-0,146	-0,024	-0,032	-0,002	0,003	0,018	0,266	-0,098	-0,053	-0,024	-0,023
ЧН2	0,142	-0,160	0,610	-0,004	0,171	0,024	-0,202	-0,120	-0,191	0,007	0,023	0,040	0,168	-0,014	0,075	-0,177	0,022
ТС1	0,102	-0,076	0,564	-0,089	-0,121	0,016	-0,081	0,101	0,022	-0,372	0,014	0,010	0,007	0,037	0,019	-0,041	0,055
ТС2	0,256	0,048	0,374	0,026	-0,027	-0,025	-0,237	-0,014	-0,105	-0,062	0,029	-0,073	-0,039	0,045	0,045	-0,094	0,006
ТД1	0,058	0,301	0,141	-0,140	0,013	0,019	-0,115	-0,092	-0,042	-0,165	0,048	-0,097	0,030	0,115	0,045	0,076	0,053
ТД2	0,060	0,219	0,205	-0,103	-0,018	-0,020	-0,091	-0,183	-0,117	-0,224	0,053	-0,134	-0,017	0,117	0,050	0,077	0,001

крові – у межах фізіологічної норми, а також активність трансаміназ, α-амілази в усіх обстежених дітей суттєво не вплинули на електрофізіологічні показники.

Виявлено зворотний нецільний взаємозв'язок між активністю ЛФ у сироватці крові та амплітудою зубців Q і S ЕКГ за даними оцінки ПАК «Кардіо-пульс», що свідчило про потенційно спільні механізми розвитку порушень мінерального обміну та електрофізіологічних порушень у дітей, порушень, опосередкованих кальційзалежними механізмами.

Під час кореляційного аналізу (табл. 3) встановлено найтісніші зв'язки між вмістом вітаміну Д у сироватці крові дітей та показниками

оцінки ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс» (SDNN, RMSSD, індекс напруження, триангулярний індекс та ін.), які відображають вегетативну регуляцію функціонування міокарда.

Аутоімунні ендокринні порушення чинять незалежний вплив на стан ССС, переважно на тривалість інтервалу QRS.

Подальший аналіз показників стану ССС у дітей з ДСТ показав, що ДСТ є незалежним фактором ССС порушень, що відображається у відмінностях наступних електрофізіологічних показників у дітей з і без ДСТ (табл. 4).

За даними таблиці 4, більш суттєва взаємозалежність виявлена при оцінці взаємозв'язків

Таблиця 4

Взаємозв'язки між вмістом оксиду азоту і розвитком змін серцево-судинної системи за показниками ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з і без ДСТ (коефіцієнт кореляції, r)

Показник ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Показник кореляції в групі дітей					
	з NO		з LA		з LA/NO	
	з ДСТ	без ДСТ	з ДСТ	без ДСТ	з ДСТ	без ДСТ
ЧСС	0,315	-0,188	-0,197	-0,324	-0,230	-0,355
RMSSD	0,138	-0,336	0,269	0,434	0,139	0,330
PNN50	0,236	-0,450	0,289	0,324	0,110	0,447
LFn	-0,060	0,735	-0,129	-0,372	-0,154	-0,796
HFn	0,095	-0,735	0,092	0,372	0,086	0,796
Оперативний контроль стану міокарда	0,160	-0,287	0,403	0,131	0,039	0,390
Стан резерву міокарда	-0,286	-0,379	-0,253	-0,354	0,046	0,035
АПХ1	-0,143	-0,101	-0,095	-0,018	0,253	-0,024
АПХ2	-0,084	0,189	-0,148	-0,134	0,165	-0,004
ВІ 1	-0,212	-0,112	-0,093	-0,108	0,312	-0,118
ВІ 2	-0,156	0,133	-0,171	-0,079	0,210	0,079
Висота зубця Т над ізолінією	0,304	0,722	0,038	0,193	-0,122	-0,277
Симетрія зубця Т відносно ізолінії	0,150	-0,440	0,124	-0,288	-0,136	0,311
К1	-0,196	0,247	-0,209	-0,359	-0,207	-0,334
К2	-0,020	0,132	0,075	0,009	-0,065	0,056

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

між вмістом NO в сироватці крові та показників ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс», тоді як оцінка вмісту L-аргініну або їх співвідношення має менше значення.

Слід зазначити, що взаємозалежність біохімічних маркерів ЕД та електрофізіологічних показників стану міокарда суттєво відрізняється у дітей з і без ДСТ. Так, у дітей без ДСТ існує пряма залежність — збільшення рівня NO супроводжується зростанням ЧСС, тоді як у дітей з ДСТ ця залежність змінюється на протилежну.

Оскільки чим більша абсолютна різниця між коефіцієнтами кореляції в дітей з і без ДСТ, тим більший дисбаланс притаманний цим показникам при ДСТ, найбільш чутливими ДСТ-залежними індикаторами порушень функціонального стану міокарда в дітей були LFn і HFn.

Також виявлено суттєвий вплив ДСТ у дитини на інші показники вегетативної регуляції (RMSSD і PNN50).

Необхідно відмітити, що виявлено послаблення ступеня кореляційної залежності між рівнем NO і тривалістю та симетрією зубця Т, що відображає зменшення чутливості кардіоміоцитів до вмісту NO в крові у дітей з ДСТ. З іншого боку, не виявлено суттєвого впливу вмісту NO на інтегральні показники стану міокарда в дітей з і без ДСТ. Зазначене дає змогу припустити, що наявність ДСТ є незалежним фактором порушень регуляції стану ССС у дітей, що опосередковується ендотеліозалежними механізмами регуляції судинного тонуусу та спричиняє розвиток вторинних кардіомета-

болічних змін. Таким чином, окремі показники оцінки ЕКГ та ПАК «Кардіо-пульс» можуть вважатися скринінговими факторами виявлення ознак ендотеліальної дисфункції при ДСТ у дітей та бути несприятливими факторами подальшого розвитку патології ССС.

Висновки

Між біохімічними маркерами ЕД та електрофізіологічними показниками функціонального стану міокарда в дітей з ДСТ існують певні взаємозв'язки.

Найбільш інформативним серед біохімічних маркерів потенціального ризику розвитку ЕД у дітей з ДСТ є вміст NO в сироватці крові.

Максимальний вплив ЕД у дітей з ДСТ виявляється у вигляді порушень вегетативної регуляції, що оптимально визначали за показниками вегетативного дисбалансу (LFn і HFn) при оцінці ЕКГ ПАК «Кардіо-пульс». Таким чином, ЕКГ ПАК «Кардіо-пульс» дає змогу оцінити ступінь ЕД у дітей з ДСТ неінвазивним методом.

Виявлена зворотна залежність між вмістом вітаміну Д у сироватці крові дітей з ДСТ і ступенем вегетативних порушень за даними оцінки ЕКГ ПАК «Кардіо-пульс».

ЕД у дітей з ДСТ зумовлює кардіометаболічні порушення. Для виявлення їх ранніх ознак можна використовувати оцінку симетрії зубця Т і його тривалості за даними ПАК «Кардіо-пульс».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Dotsenko NYa, Boev SS, Shehynova IA, Dedova VO. (2014). Vzaimosvyaz mezhu aritmicheskim sindromom i displaziey soedinitel'noy tkani. Arytmolohiia. 40: 39—45 [Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ІА, Дедова ВО. (2014). Взаимосвязь между аритмическим синдромом и дисплазией соединительной ткани. Аритмология. 40: 39—45].
2. Zaremba YeKh, Rak NO. (2017). Zminy arterii i ven u khvorykh na arterialnu hipertenziiu pry nedyferentsiiiovanii displazii spoluchnoi tkanyny. Simeina medytsyna. 1: 69—71 [Заремба ЕХ, Рак НО. (2017). Зміни артерій і вен у хворих на артеріальну гіпертензію при недиференційованій дисплазії сполучної тканини. Сімейна медицина. 1: 69—71].
3. Katerenchuk IP, Tsyhanenko IV. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta kardiovaskuliarnyi ryzyk: rnychny, mekhanizmu rozvytku, klinichni proiavy, likuvannya u profilaktyka. Kyiv: Medknyha: 255 [Катеренчук ІП, Циганенко ІВ. (2017). Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик: причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування й профілактика. Київ: Медкнига: 255].
4. Korenman IN. (1975). Fotometricheskiy analiz. Metodyi opredeleniya organicheskim soedineniem. Moskva: Himiya:80 [Коренман ІН. (1975). Фотометрический анализ. Методы определения органическим соединением. Москва: Химия: 80].
5. Kucherenko AG, Matkeritov DA, Markov HM. (2002). Oksid azota pri hronicheskom glomerulonefrite u detey. Pediatriya. 2: 17—20 [Кучеренко АГ, Маткеритов ДА, Марков ХМ. (2002). Оксид азота при хроническом гломерулонефрите у детей. Педиатрия. 2: 17—20].
6. Lang TA. (2011). Kak opisyvat statistiku v meditsine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya meditsina: 480 [Ланг ТА. (2011). Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая медицина: 480].
7. Martynov AI, Gudilin VA, Drokina OV, Kalinina IYu, Nechaeva GI, Tsikunova YuS. (2015). Disfunktsiya endoteliya u patsientov s displaziyami soedinitel'noy tkani. Lechaschiy vrach. 2: 18 [Мартынов АИ, Гудилин ВА, Дрокина ОВ, Калинин ИЮ, Нецаева ГИ, Цикунова ЮС. (2015). Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Лечащий врач. 2: 18].

- Дрокина ОВ, Калинина ИЮ, Нечаева ГИ, Цикунова ЮС. (2015). Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2: 18].
8. Oshlianska OA, Hyndych Yulu, Kryzhanovska VV, Olepir OV, Chaikovskiy IA, Dehtiaruk VI. (2018). Otsiniuvannia stanu sertsevo-sudynnoi systemy v ditei z dysplazieiu spoluchnoi tkanyny za dopomohoiu innovatsiinoho informatsiino-vymiriuvalnoho kompleksu. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*. 5—6 (34): 28—49 [Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Крижановська ВВ, Олєпір ОВ, Чайковський ІА, Дегтярук ВІ. (2018). Оцінювання стану серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини за допомогою інноваційного інформаційно-вимірювального комплексу. *Кардіологія: от науки к практике*. 5—6 (34): 28—49].
 9. Strelkov NS, Kildiyarova RR, Mingazova DF, Lapteva RF. (2009). Soedinitelnaya tkan u detey v norme i pri patologii. *Kuban. nauch. med. vestn.* (6): 74—75 [Стрелков НС, Кильдиярова РР, Мингазова ДФ, Лаптева РФ. (2009). Соединительная ткань у детей в норме и при патологии. *Кубан. науч. мед. вестн.* (6): 74—75].
 10. Chaikovskiy IA. (2013). Analiz elektrokardiogrammy v odnom, shesti i dvenadtsati otvedeniyah s tochki zreniyainformatsionnoy tsnosti: elektrokardiograficheskiy kaskad. *Klin. informatika i telemeditsina*. 9 (10): 20—31 [Чайковский ІА. (2013). Анализ электрокардиограммы в одном, шести и двенадцати отведениях с точки зрения информационной ценности: электрокардиографический каскад. *Клин. информатика и телемедицина*. 9 (10): 20—31].
 11. Chemodanov VV, Krasnova EE. (2009). Osobennosti techeniya zabolovaniy u detey s displaziey soedinitelnoy tkani. *Ivanovo: IvGMA Roszdruva*. 140 [Чемоданов ВВ, Краснова ЕЕ. (2009). Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. *Иваново: ИвГМА Росздрава*. 140].
 12. Iudici M, Irace R, Riccardi A, Cuomo G, Vettori S, Valentini G. (2017, Feb 2). Longitudinal analysis of quality of life in patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Patient Relat Outcome Meas*. 8: 7—13. doi: 10.2147/PROM.S117767.
 13. Tomczyk M, Nowak W, Ja?wa A. (2013). Endothelium in physiology and pathogenesis of diseases. *Postepy Biochem*. 59 (4): 357—364.
 14. Frueh J, Maimari N, Homma T, Bovens SM, Pedrigo RM, Towhidi L, et al. (2013, Jul 15). Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium. *Cardiovasc Res*. 99 (2): 334—341. doi: 10.1093/cvr/cvt108.
 15. Tomczyk M, Nowak W, Jazwa A. (2013). Endothelium in physiology and pathogenesis of diseases. *Postepy Biochem*. 59 (4): 357—364.
 16. Quintana DS, Guastella AJ, Outhred T et al. (2012). Heart rate variability is associated with emotion recognition: direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition. *Int. J. Psychophysiol*. 86 (2): 168—172.
 17. Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 357: 266—281.
 18. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. (2014, May). Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 24 (4): 165—169. doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.
 19. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg ?. (2016, Feb). Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 30 (1): 95—111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002.
 20. O'Sullivan M, Bruce IN, Symmons DP. (2016, Feb). Cardiovascular risk and its modification in patients with connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 30 (1): 81—94. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.003
 21. Pepmueller PH. (2016, Mar-Apr). Undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease, and overlap syndromes in rheumatology. *Mo Med*. 113 (2): 136—140.
 22. Weiner SM. (2018, Jan). Renal involvement in connective tissue diseases. *Dutsch Med Wochenschr*. 143 (2): 89—100. doi: 10.1055/s-0043-106563.

Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика, гол.н.с. відділення захворювань сполучної тканини у дітей ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

Остапенко Ю.Ю. — ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 53; тел. (044) 483-72-40.

Чайковський І.А. — Інститут кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України. Адреса: м. Київ, просп. Акад. Глушкова, 40; тел. (044) 526-20-08.

Стаття надійшла до редакції 03.08.2019 р.; прийнята до друку 17.12.2019 р.

УВАГА!

Передплату (з кур'єрською доставкою) можна оформити на сайті підписного агентства «АС-Медиа»
 web: www.smartpress.com.ua/ або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів. Передплатний
 індекс «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» — **22811**

УДК 616.6-022.7-053.2-039.35-085.281:615.33.015.8-035-036.8

Т.В. Буднік¹, Л.В. Квашніна², Є.М. Мордовець³, Н.О. Тихоненко³,
Т.О. Гороховська³, О.О. Маркотенко³, Т.М. Виноградова³

Оцінка впливу різних терапевтичних підходів на характер змін уробіому в дітей із рекурентним перебігом інфекції сечової системи

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ³Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 3(79): 50-57; doi 10.15574/PP.2019.79.50

For citation: Budnik TV, Kvashnina LV, Mordovets EM, Tikhonenko NO et al. (2019). Assessment of the impact of different therapeutic approaches on the urobiome changes in children with recurrent urinary tract infection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 50-57. doi 10.15574/PP.2019.80.50**Мета** — вивчити функціональну динаміку уробіому в дітей із рекурентною інфекцією сечової системи (ІСС) на тлі традиційної й альтернативної терапії у групах порівняння.**Пацієнти та методи.** Проведено проспективне відкрите рандомізоване, паралельно з дизайном незалежних груп, клінічне дослідження в період 2018–2019 рр. У дослідженні взяла участь 21 дівчинка віком від 7 до 18 років із рекурентним перебігом ІСС (3–5 епізодів принаймні за останній рік) в активну фазу захворювання. Учасниць дослідження поділили на 3 групи (по 7 пацієток у кожній): у 1-й групі застосовували в якості базисної терапії за емпіричним призначенням комбінацію антибіотика (цефалоспорин III генерації) і офіційної полівалентної урологічної вакцини; у 2-й групі — антибактеріальний засіб (такий самий цефалоспорин III генерації, як і в 1-й групі); у 3-й групі (пацієнти без лихоманки) — лише урологічну вакцину. Серед методів дослідження — загальноклінічні, лабораторні, фізичні, інструментальні, аналітико-статистичні.Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 13 (StatSoft Inc) і електронних таблиць MS Excel. Крім оцінки стандартних опцій описової статистики — оцінки медіани, середнього квадратичного відхилення ($Me \pm SD$), вирішували інші статистичні завдання для непараметричних величин — оцінка ймовірності події методом відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ), сили взаємозв'язку між параметрами за критерієм кореляції Пірсона χ^2 . Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ за t-критерієм Вілкоксона.**Результати.** Встановлено ефективність застосування вакцинотерапії без антибактеріальної терапії в пацієнта із рекурентною ІСС, який не має ознак системної запальної реакції. Виявлено можливість відновлення антибактеріальної чутливості резистентних штамів патогенів у разі застосування полікомпонентної урологічної вакцини циклами від 6 міс. Стандартна вакцинація препаратом Уривак — 3 цикли протягом 3 міс. у режимі чергування 10-денного застосування з 20-денною перервою. За клінічної потреби і відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів курс терапії можна продовжити до 6–12 міс.**Висновки.** Показано, що подальше прикладне вивчення альтернативного засобу вакцинотерапії дасть змогу персоналізувати і скоротити призначення антибіотиків пацієнтам із ІСС, а також встановити механізми відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, уробіом, антибактеріальна резистентність, полікомпонентна вакцина.

Assessment of the impact of different therapeutic approaches on the urobiome changes in children with recurrent urinary tract infection

T.V. Budnik¹, L.V. Kvashnina², E.M. Mordovets³, N.O. Tikhonenko³, T.O. Gorokhovska³, O.O. Markotenko³, T.M. Vinogradova³¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Academy, Kyiv, Ukraine²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv³Kyiv City Children's Clinical Hospital № 1, Ukraine**The aim** is to investigate functional dynamics of urobiome in children with recurrent urinary tract infection (UTI) against the background of traditional and alternative therapy in comparison groups.**Patients and methods.** A prospective, open, randomized, parallel to the design of independent groups, clinical trial was conducted during 2018–2019. The trial involved 21 girls aged 7 to 18 years old with recurrent course of UTI (at least 3–5 episodes in the last year) in the active phase of the disease. The trial participants were divided into 3 groups (7 patients each): in the 1st group, a combination of antibiotic (cephalosporin III generation) and official multivalent urological vaccine were used as basic empirical therapy; in the 2nd group — antibacterial agent (the same cephalosporin III generation as in the 1st group); in the 3rd group (patients without fever) — only urological vaccine.The research methods include general clinical, laboratory, physical, instrumental, analytical and statistical. Statistical processing of the obtained data was performed using the STATISTICA 13 program (StatSoftInc) and MS Excel. In addition to evaluating the standard options of descriptive statistics — estimating median, mean square deviation ($Me \pm SD$), we also solved other statistical problems for nonparametric variables: assessment of the probability of an event using the odds ratio (OR) method with a 95% confidence interval (CI), the strength of the correlation between the parameters according to the Pearson correlation criterion χ^2 . For all types of analysis, the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$ according to the Wilcoxon t-test.**Results.** The efficacy of vaccine therapy without antibacterial therapy in patients with recurrent UTI who have no signs of a systemic inflammatory response has been established. The possibility of restoring the antibacterial sensitivity of resistant pathogen strains in case of multicomponent urological vaccine use in cycles of 6 months or more has been found. Standard vaccination with Urivac: 3 cycles for 3 months in a regimen of alternating 10-day use with a 20-day break. In case of medical necessity and restoration of the antibacterial sensitivity of pathogens, the course of therapy can be extended up to 6–12 months.**Conclusions.** It has been shown that further applied research of alternative vaccine treatment agent will allow individualizing and reducing antibiotics use for patients with UTIs, as well as establishing mechanisms of restoring antibacterial sensitivity of microorganisms.**Key words:** urinary tract infection, children, urobiome, antibacterial resistance, multicomponent vaccine.

Оценка влияния разных терапевтических подходов на характер изменений уробиомы у детей с рекуррентным течением инфекции мочевой системы

Т.В. Будник¹, Л.В. Квашнина², Е.М. Мордовец³, Н.О. Тихоненко³, Т.О. Гороховская³, О.О. Маркотенко³, Т.М. Виноградова³

¹Национальная медицинская академия имени П.Л. Шупика, г Киев, Украина

²ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

³Киевская городская детская клиническая больница № 1, Украина

Цель — изучить функциональную динамику уробиомы у детей с рекуррентной инфекцией мочевой системы (ИСС) на фоне традиционной и альтернативной терапии в группах сравнения.

Пациенты и методы. Проведено проспективное открытое рандомизированное, параллельно с дизайном независимых групп, клиническое исследование в период 2018–2019 гг. В исследовании приняла участие 21 девочка в возрасте от 7 до 18 лет с рекуррентным течением ИСС (3–5 эпизодов, по крайней мере, за последний год) в активную фазу заболевания. Участниц исследования разделили на 3 группы (по 7 пациенток в каждой): в 1-й группе применяли в качестве базисной терапии по эмпирическому назначению комбинацию антибиотика (цефалоспорины III поколения) и официальной поливалентной урологической вакцины; во 2-й группе — антибактериальный препарат (такой же цефалоспорины III поколения, как и в 1-й группе); в 3-й группе (пациенты без лихорадки) — лишь урологическую вакцину.

Среди методов исследования — общеклинические, лабораторные, физические, инструментальные, аналитико-статистические.

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 13 (StatSoft Inc) и электронных таблиц MS Excel. Кроме оценки стандартных опций описательной статистики — оценки медианы, среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$), решали другие статистические задачи для непараметрических величин — оценка вероятности события методом отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), силы взаимосвязи между параметрами по критерию корреляции Пирсона χ^2 . Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ по t-критерию Уилкоксона.

Результаты. Установлена эффективность применения вакцинотерапии без антибактериальной терапии у пациента с рекуррентной ИСС, который не имеет признаков системной воспалительной реакции. Выявлена возможность восстановления антибактериальной чувствительности резистентных штаммов патогенов в случае применения поликомпонентной урологической вакцины циклами от 6 мес. Стандартная вакцинация препаратом Уривак — 3 цикла в течение 3 мес. в режиме чередования 10-дневного применения с 20-дневным перерывом. При клинической необходимости и для восстановления антибактериальной чувствительности микроорганизмов курс терапии можно продлить до 6–12 мес.

Выводы. Показано, что дальнейшее прикладное изучение альтернативного препарата вакцинотерапии позволит персонализировать и сократить назначение антибиотиков пациентам с ИСС, а также установить механизмы восстановления антибактериальной чувствительности микроорганизмов. Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, дети, уробиом, антибактериальная резистентность, поликомпонентная вакцина.

Вступ

Подолання антибактеріальної резистентності (АБР), утримання темпів її зростання, а також можливість відновлення чутливості патогенів до антибіотиків є надважливими питаннями сьогодення. Особливої актуальності вони набувають за поширеності в сучасному суспільстві мікробно-запального захворювання — інфекції сечової системи (ИСС).

Ця нозологія потребує адекватного клінічного рішення з приводу доцільності призначення й правильності етіотропного вибору антибіотика. Впровадження в II половині ХХ ст. у широку клінічну практику антибіотикотерапії (АБТ) ще не остаточно вирішило проблему ефективної терапії ИСС у дорослих і дітей [3, 4, 15]. Навпаки, завдяки потужному розвитку індустрії виробництва і необмеженому застосуванню антибіотиків, на початку ХХІ ст. в усьому світі зростає рецидивна інфекційна урологічна патологія на тлі високих темпів селекції резистентних до терапії штамів мікроорганізмів [1–3, 8–10].

Більшість рецидивів ИСС виникає унаслідок реінфікування, хоча в багатьох випадках процес обумовлений персистенцією мікроорганізмів на уротелії (формування внутрішньо-

клітинних бактеріальних спільнот) або наявністю осередків інфекції, таких як каменів, сторонніх тіл, дивертикул уретри, інших аномалій розвитку сечової системи [4, 17, 22]. Останнім часом багато уваги приділяють біоплівковим утворенням (змішані спільноти мікроорганізмів) у підтриманні персистенції інфекції, існують дані про сприятливі умови в біоплівкових нішах для передавання між бактеріями генетичної інформації, яка кодує резистентність [18, 20].

Як правило, інфекційне захворювання верхніх і нижніх сечових шляхів у дітей має висхідний тип інфікування внаслідок локального поширення фекальної флори з періанальної до сечостатевої ділянки, звідки патогенні організми поширюються висхідним шляхом через сечовипускальний канал [5, 7]. При цьому майже у 85% випадків ИСС збудником є *Escherichia coli*, у 10–15% — *Staphylococcus saprophyticus*, і лише незначна частка припадає на *Enterobacteriaceae*, *Proteus* і *Klebsiella spp.* [5, 7].

Але за минулі 100 років так і не дійшли єдиного висновку про патогенез рекуррентної ИСС у дітей без вроджених вад розвитку органів сечової системи (ОСС). Хоча висхідний шлях

потрапляння збудників є домінуючим, певної уваги заслуговує лімфогенний шлях, пов'язаний із загальною системою лімфообігу між ОСС і кишечником [20, 21]. У нормі лімфа відтікає від нирок і сечовивідних шляхів до кишечника, тому поширення бактерій з порожнини кишечника до ОСС лімфатичними судинами не можливе; крім того, сама слизова кишечника є бар'єром для проникнення мікроорганізмів у кров і лімфу. Однак в умовах порушення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишки і лімфостазу ймовірність інфікування ОСС флорою кишечника значно зростає. Така ситуація виникає при тривалій диспепсії (діарея, хронічні запори), колітах, інфекційних захворюваннях кишечника, порушеннях його моторики і, звичайно, дисбіозі. У випадку лімфогенного шляху інфікування в сечі ідентифікують представників кишкової мікрофлори [12, 17].

В останні десятиліття набули популярності наукові публікації щодо ІСС та її рекурентного перебігу, представлені концепцією втрати протекторної ролі не лише «здорового» мікробіому кишечника, але й дисбалансу уробіому.

Традиційно вважали, що сечовивідні шляхи і сеча є стерильними. Проте останні дані свідчать про наявність мікробіому сечовивідних шляхів у здорових людей, який відіграє важливу роль у підтримці загального здоров'я сечі [12, 16, 20]. Подібно кишковому мікробіому, уробіом відіграє захисну роль, запобігаючи колонізації патогенів, але, своєю чергою, за певних умов спричиняє ІСС [15, 16].

Раніше знання про мікробіом обмежувалися через неспроможність традиційних методів культивувати та ідентифікувати конкретні ізоляти. Усе змінилося з появою метагеномного секвенування, яке дало змогу ідентифікувати види бактерій на основі ампліфікації і секвенування характерних областей гена 16S рРНК [20]. Цей новий аналітичний інструмент не тільки поглибив знання про роль кишкового мікробіому в підтримці загального здоров'я, але й дав змогу ідентифікувати мікробіом в органах і тканинах, які раніше вважалися стерильними (нирки, сечовий міхур, простата, уретра). Оскільки метагеномне дослідження сечовивідних шляхів все ще в «зародковому» стані, отримані дані дійсно показують зв'язок між зміненим складом мікробіому сечі і розладами з боку урологічного тракту [18, 22].

Так, кілька команд науковців досліджували мікробіоту жіночого сечового міхура. За їхніми

данями, у жінки уробіом має низьку біомасу порівняно з вагінальним, і в ньому переважають види кількох родів, найчастіше *Lactobacillus*, *Gardnerella* і *Streptococcus* [11]. Fok et al. повідомили про результати секвенування 16S у 126 дорослих жінок, у яких проаналізували проби сечі (забір катетером), а також вагінальні і промежинні мазки — *Lactobacillus* був найбільш поширеним родом у сечі сечового міхура (30%) і в піхві (26%) [20].

В іншому дослідженні Томас-Вайт та ін. описали різноманітність бактерій, виділених із сечового міхура жінок із гіперактивним сечовим міхуром шляхом секвенування 149 геномів із 79 різних видів бактерій. Потім вони порівняли домени білка, які кодується в 64 геномах сечового міхура в жінок без гіперактивного сечового міхура, із кодованими доменами 92 вагінальних і 152 шлунково-кишкових штамів, культивованих від безсимптомних жінок [19]. Цей аналіз виявив частковий збіг функцій у межах сечового міхура і піхви, але мав чітку відмінність від шлунково-кишкової мікробіоти. Дослідження показало, що бактерії сечового міхура і кишечника різняться між собою — навіть ізоляти одного і того ж виду істотно різняться; меншою мірою це стосується вагінальних бактерій. За висновками, переважання лактобацил не відрізняється у дорослих жінок із нетриманням сечі і у жінок без нетримання, але деякі представники роду *Lactobacillus* пов'язані із симптомами порушення сечовипускання. Показано ризик ІСС із виснаженням *Lactobacillus iners* і збагаченням різноманітної суміші уропатогенів.

Таким чином, людський організм являє собою одну величезну екосистему, яка функціонує в динамічному балансі. Крім того, припускають, що корисні функції мікробіоти є не тільки результатом конкуренції між видами мікроорганізмів або побічними продуктами їх метаболізму, але й обумовлені прямою взаємодією між мікроорганізмами і клітинами-господарями [17, 19, 20, 21]. Отже, ці взаємодії модулюють функції клітин-господарів. Це припущення є відправною точкою для великих досліджень мікробіоти. Тим не менш, це було б неможливо, якби не розробка нових аналітичних методів.

З огляду на вищезазначене перспективним напрямом є вивчення якісного, кількісного та функціонального стану уробіому в розумінні патогенезу ініціації та підтримання інфекційно-запального процесу в урологічному тракті, а також в оцінці ефективності терапевтичних заходів та прогнозі захворювання.

Мета дослідження — вивчити функціональну динаміку уробіому в дітей із рекурентною ІСС на тлі традиційної й альтернативної терапії у групах порівняння.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне відкрите рандомізоване, паралельно з дизайном незалежних груп, клінічне дослідження в період 2018–2019 рр.

Об'єкт дослідження — рекурентна ІСС у дітей. **Предмет дослідження** — комплексне вивчення стану уробіому, сечового осаду, клінічних показників стану пацієнта і характеру їх змін на тлі терапії.

У дослідженні взяла участь 21 дівчинка віком від 7 до 18 років із рекурентним перебігом ІСС (3–5 епізодів принаймні за останній рік) в активну фазу захворювання. Учасниць дослідження поділили на 3 групи (по 7 пацієнок у кожній): у 1-й групі застосовували в якості базисної терапії за емпіричним призначенням комбінацію антибактеріального препарату (цефалоспорин III генерації) і офіційної полівалентної урологічної вакцини; у 2-й групі — антибактеріальний засіб (такий самий цефалоспорин III генерації, як і в 1-й групі); у 3-й групі (пацієнти без лихоманки) — лише урологічну вакцину (табл. 1).

Серед застосованих методів дослідження: загальноклінічний — для оцінки стану пацієнта; лабораторні методи: клінічний (аналіз крові, сечі загальний, за Нечипоренком, Земницьким та ін., за необхідності), біохімічний (ниркові проби з визначенням швидкості клубочкової фільтрації, протеїнограма, С-реактивний білок, показники транспорту солей, скринінговий уринарний дипстик — тест); фізичний (мас-спектрометрія, за новітньою технологією MALDI-TOF (матрикс-асоційована лазерна десорбція-іонізація з визначенням часу прольоту) для ідентифікації мікроорганізмів та визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) 90 (європейський стандарт визначення чутливості мікроорганізмів EUCAST, 2018); інструментальний (ультразвукова діагностика нирок і сечового міхура, цистоуретрографія, екскреторна урографія); аналітико-статистичний.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 13 (StatSoft Inc) і електронних таблиць MS Excel. Крім оцінки стандартних опцій описової статистики — оцінки медіани, середнього квадратичного відхилення ($Me \pm SD$), вирішували інші статистичні завдання для непараметричних величин — оцінка ймовірності події методом від-

ношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ), сили взаємозв'язку між параметрами за критерієм кореляції Пірсона χ^2 . Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ за t-критерієм Вількоксона.

Діагностика бактеріальних збудників. На сьогодні в умовах високої мутагенності мікроорганізмів дисконфузійний метод визначення чутливості патогенів є низько діагностичним через невизначені критерії оцінки отриманих результатів. За рекомендаціями міжнародних організацій EUCAST (Європейський комітет із визначення чутливості до антибіотиків), CLSI (Міжнародний інститут із клінічних лабораторних стандартів), пріоритет в ідентифікації збудників та оцінці їх чутливості надають більш точним методам діагностики, таким як мас-спектрометрія (MALDI-TOF) й автоматичне визначення чутливості з оцінкою МІК 90 [13]. МІК 90 — це найменша концентрація антибіотика, яка пригнічує ріст 90% досліджуваних штамів.

Технологія MALDI базується на роботі лазера, що пронизує біологічний субстрат (у цьому разі — культуру збудників), піднімаючи у вакуум специфічні білки і надаючи їм певного заряду. Детектором є мас-спектрометр TOF, який аналізує спектр білків, порівнює їх із базою даних мікроорганізмів (що налічує близько 7000 штамів) і видає точний результат. Прилад дає змогу ідентифікувати майже всі відомі на сьогодні мікроорганізми, а його діагностичну точність прирівнюють до методу секвенування генів, тобто вірогідність точної ідентифікації становить 99% [13, 20]. Актуальною є швидкість процесу діагностики, у цьому випадку термін виконання становить одну добу.

Автоматичне визначення чутливості до антибіотиків із визначенням МІК проводили методом серійних розведень, який сьогодні вважають «золотим» стандартом. Оцінку результату виконували на аналізаторі Vitek 2 Compact з інтегрованою системою Advanced Expert System. У системі використовували спеціальні картки, які містять розведення антибіотиків для визначення чутливості. Картки виробляються у промислових умовах і проходять багаторівневий контроль якості, тому застосування Vitek 2 Compact мінімізує

Таблиця 1

Розподіл контингенту досліджуваних по групах за напрямом терапії

1-ша група, n=7	2-га група, n=7	3-тя група, n=7
АБТ + ВТ	АБТ	ВТ

Примітка: АБТ — антибактеріальна терапія, ВТ — вакцинотерапія.

Таблиця 2

Кількість проведених досліджень із використанням MALDI-TOF і МІК 90

На початку терапії	Через 1 місяць терапії	Через 3 місяці терапії	Через 6 місяців терапії	Через 9 місяців терапії	Через 12 місяців терапії
21	21	9	5	3	1
Загалом:					60

вплив людського фактора на результат і виключає помилки [13].

Кожний зразок висівали одночасно на 4–6 поживних середовища, що давало змогу виявляти максимальну кількість мікроорганізмів у найкоротші терміни. Живильні середовища й апаратне обладнання виготовлені світовим лідером у галузі мікробіології — *bioMerieux* (Франція).

Отриманий лабораторний результат включав цифрове значення МІК антибіотиків різних класів для конкретного штаму збудника і дозволяв обрати оптимальний препарат для лікування — із найменшим МІК. Тобто для кожної людини визначали МІК певного антибіотика, яка допомагала подолати хворобу за мінімальних ризиків для організму й попередити резистентність. Кількість проведених досліджень із використанням методів MALDI-TOF і МІК 90 наведено в таблиці 2.

Вакциноterapia як альтернатива антибактеріальній терапії. У якості урологічної вакцини використовували оригінальний полікомпонентний засіб Уривак (Bioveta, Чехія), до складу якого входять ліофілізовані штами типових уропатогенів: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM 7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). Унікальний склад продукту запатентований у 80 країнах світу відповідно до Будапештської системи депонування мікроорганізмів (Catalog of Cultures of Microorganisms). Препарат за інструкцією

призначають дітям від 7 років внутрішньо по 1 капсулі вранці натщесерце за умови запивання достатньою кількістю води. Стандартна вакцинація передбачає 3 цикли протягом 3 міс. у режимі чергування 10-денного застосування з 20-денною перервою. За клінічною потребою тривалість курсу терапії можна продовжити до 6–12 міс. Протипоказання до застосування — індивідуальна підвищена чутливість до препарату.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні взяли участь дівчатка з ускладненим, рекурентним перебігом ІСС. Діагнози визначали як хронічний цистит або хронічний пієлонефрит у стадії загострення 1–2-го ступеня активності. Серед контингенту спостереження не було пацієнтів з ознаками системної запальної реакції (СЗР). Рандомізацію хворих проводили за віком і клініко-лабораторними параметрами за допомогою таблиці випадкових чисел (табл. 3).

Слід зазначити, що позитивну клінічну і лабораторну динаміку виявили в усіх групах спостереження із клінічним одужанням наприкінці 2-го тижня терапії, але в розрізі цього дослідження ми також визначили реакцію мікробних агентів сечі на терапію в різних групах спостереження.

За результатами бактеріологічного дослідження серед зазначеного контингенту досліджуваних, штами *Escherichia coli* виявили у 76,2% (16/21) випадків, *Klebsiella pneumonia* — у 14,3% (3/21), *Enterococcus faecalis* — у 9,5% (2/21). У 19% (4/21) випадків виявили мікст-уропатогенів із кишковою паличкою, серед яких були у т.ч. *Staphylococcus epidermidis*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Entero-*

Таблиця 3

Клінічна характеристика хворих у групах спостереження на початку терапії

Симптоми захворювання	1-ша група, n=7 % (абс.)	2-га група, n=7 % (абс.)	3-тя група, n=7 % (абс.)
Дизурія	71,4 (5)	57,1 (4)	57,1 (4)
Ургентність сечовипускання	28,6 (2)	42,8 (3)	42,8 (3)
Біль у животі або попереку	42,8 (3)	28,6 (2)	28,6 (2)
Температурна реакція	57,1 (4)	42,8 (3)	0 (0)
Позитивний нітритний тест	57,1 (4)	42,8 (3)	42,8 (3)
Лейкоцитурія	71,4 (5)	85,7 (6)	71,4 (5)
Бактеріурія	71,4 (5)	85,7 (6)	85,7 (6)

Примітка: $p \geq 0,05$ — вірогідність розбіжності показників за t-критерієм Вілкоксона.

bacter cloacae (рис. 1). Загальна кількість резистентних штамів уропатогенів серед обстежених становила 33,3% (7/21) пацієнтів.

Тенденції змін видового складу і функціонального стану уробіому у групах спостереження протягом курсів терапії наведено на рис. 2–4. Так, у 1-й групі на тлі лікування (стандартний курс АБТ +1 цикл вакцинації протягом 10 діб) не виявили санації сечі (рис. 2).

При цьому в 42,8% (3) виявили вихідну флору (*Escherichia coli* в таких же або менших титрах), в 57,2% (4/7) змінилася мікробна флора на інший патоген, наприклад, замість *Escherichia coli* типували *Enterococcus faecalis* або *Staphylococcus epidermidis*. У 3 дітей цієї групи виявили резистентні штами кишкової палички, резистентність зберігалася і через місяць після терапії. Надалі ці діти застосовували вакцинний засіб Уривак під контролем стану уробіому за показниками МІК 90 (табл. 4).

У 2-й групі у 57% (4/7) хворих на тлі АБТ виявили санацію сечі, у 43% (3/7) пацієнтів – збереження патогенної флори в сечі, але вже з резистентністю до вживаного антибіотика і навіть представників інших класів β-лактамів (рис. 3). Причому в 1 пацієнта типували резистентні штами до АБТ, а у 2 пацієнтів – після курсу АБТ. Отже, ВІШ імовірності АБР унаслідок АБТ становило $4,5 \pm 1,32$ при 95% ДІ [0,34; 60,1], що засвідчило високий ризик її розвитку.

У 14,3% (1/7) випадків умовно-патогенну флору (*Escherichia coli*) замінив більш агресивний агент (*Klebsiella pneumonia*). У ході подальшого клінічного спостереження за цією групою виявили повторні епізоди ІСС у 42,8% (3/7) випадків у найближчі 3 міс. Уже після цього факту пацієнтам призначили вакцинотерапію.

У 3-й групі хворих, які не мали лихоманки в період загострення ІСС і отримували тільки вакцину, виявили персистування патогенів (рис. 4).

Але у 100% пацієнтів відбулися зміни у видовому складі мікробів (замість агресивних представників і змішаної флори з'являлися умовно-патогенні збудники) після 3 циклів вакцинації, і найважливіше, що відновилася чутливість раніше резистентних штамів бактерій до представників β-лактамів антибактеріального ряду вже після 6 і 9 циклів лікування вакциною (табл. 4).

У 3-й групі у 14% (1/7) пацієнтів відмітили загострення ІСС із температурною реакцією та іншими ознаками запалення на 3-му циклі лікування, яке потребувало призначення стандартного курсу АБТ і більш тривалого режиму вакцинації.

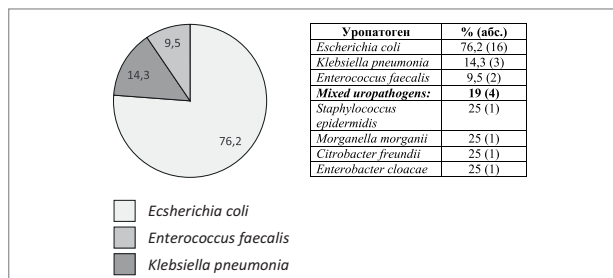


Рис. 1. Структура етіологічного фактора серед обстежених (%)

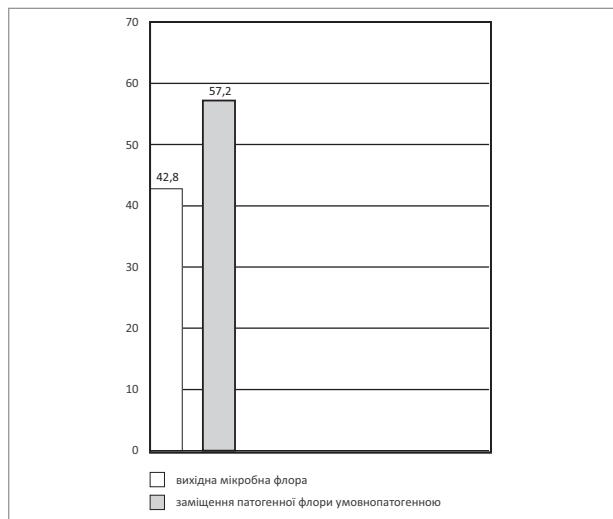


Рис. 2. Характер змін уробіому в 1-й групі через 1 місяць терапії (%)

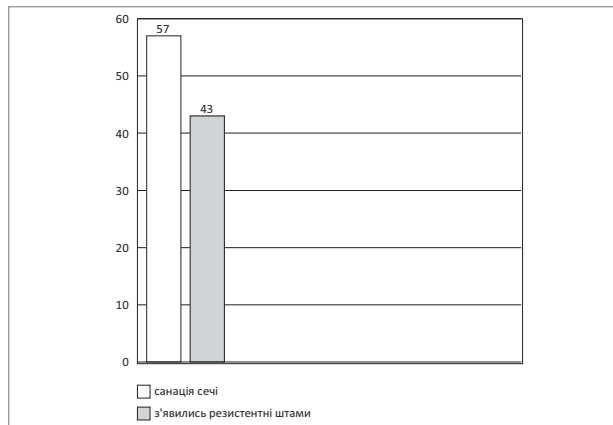


Рис. 3. Характер змін уробіому у 2-ї групі через 1 міс. терапії (%)

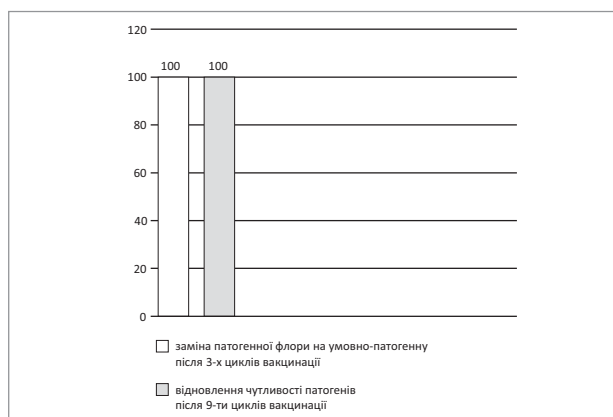


Рис. 4. Характер змін уробіому в 3-й групі на тлі терапії (%)

Таблиця 4

Динаміка резистентності патогенів на тлі терапії за результатами MALDI-TOF і МІК 90, абс. (ВШ)

Термін обстеження	1-ша група, n=7, абс. (ВШ)	2-га група, n=7, абс. (ВШ)	3-тя група, n=7, абс. (ВШ)
На початку терапії	3	1	3
Через 1 міс.	3	3 (4,5)*	3
Через 3 міс.	3	—	2 (1,88)'
Через 6 міс.	2	—	1 (4,5)°
Через 9 міс.	1 (4,5)•	—	0
Через 12 міс.	0	—	0

Примітки: ВШ — відношення шансів; * — порівняно у 2-й групі зі станом на початку терапії; • — порівняно у 3-й групі через 3 і 6 циклів зі станом на початку терапії; місяці терапії; ° — порівняно в 1-й групі через 9 циклів зі станом на початку терапії.

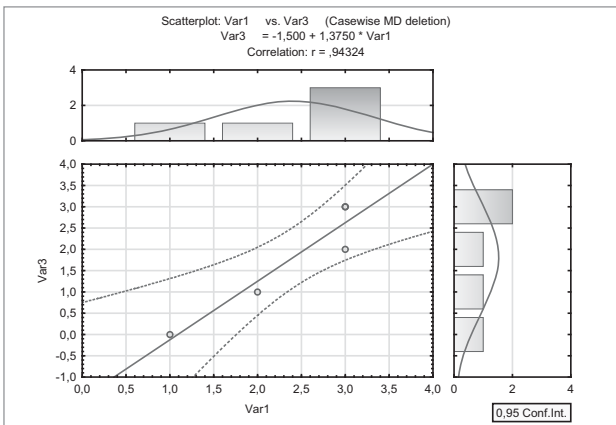


Рис. 5. Кореляційний зв'язок тривалості вакцинотерапії та наявності резистентних штамів

Аналіз показника ВШ (табл. 4) показав високу ймовірність (ВШ*=4,5±1,3; p<0,05) розвитку АБР навіть після 1-го курсу стандартної АБТ у 2-й групі пацієнтів. Високу ймовірність відновлення чутливості мікробної флори у результаті вакцинотерапії зафіксували у 3-й групі пацієнтів після 6-го циклу терапії (ВШ=4,5±1,3, ДІ [0,34; 60,1]). Водночас, як після 3 циклів терапії у цих пацієнтів вже виявили тенденцію відновлення чутливості патогенів, бо статистична ймовірність становила ВШ=1,88±1,13, 95% ДІ [0,2; 17,2]. Стосовно 1-ї групи (ВТ+АБТ) слід зазначити, що темпи відновлення чутливості були повільнішими порівняно з пацієнтами 3-ї групи — наприкінці 9-го циклу терапії стали зіставними з показниками 3-ї групи.

Крім того, на прикладі 1-ї та 3-ї груп виявили вищу ймовірність відновлення чутливості урологічних штамів залежно від тривалості вакцинотерапії (ВШ=4,5 після 6 циклів >ВШ=1,88 після 3 циклів).

Про це свідчить аналіз кореляційного зв'язку між показниками тривалості курсу вакцинотерапії і наявністю резистентних штамів за критерієм Пірсона (рис. 5). Коефіцієнт сили кореляції досить високий, наближається до 1,0 (r=0,94) при p<0,05 вже після 3-го циклу вакцинотерапії.

Отже, захисна імуноактивна функція уробіому людини є надзвичайно важливою. Антигени патогенних мікроорганізмів вакцинного засобу поліпшують імунну відповідь у сечовивідних шляхах, активують неспецифічний імунітет слизових оболонок, специфічну імунну відповідь організму, приводять до якісної перебудови уробіому і підвищують його функціональну спроможність.

Отримані нами результати повністю корелюються із сучасними літературними даними стосовно того, що вакцинотерапія є ефективною на будь-якій стадії хвороби: її застосовують і в розпал захворювання, і для профілактики, а очікувана клінічна ефективність спрямована на зменшення кількості і тяжкості інфекційних загострень [3, 7, 11, 14]. Але ми вперше визначили можливість «лікування» АБР, тобто відновлення чутливості уропатогенів до антибіотиків, шляхом застосування полікомпонентної урологічної вакцини більш тривалими циклами від 6 міс.

Висновки

Встановлено ефективність застосування вакцинотерапії без АБТ у пацієнта із рекурентною ІСС, який не має ознак СЗР. Критерієм ефективності терапії є клінічне й бактеріологічне одужання пацієнта, відсутність резистентних штамів мікроорганізмів або відновлення їх чутливості до антибіотиків, і, як наслідок, відсутність повторних епізодів ІСС.

Виявлено можливість відновлення антибактеріальної чутливості резистентних штамів патогенів у разі застосування полікомпонентної урологічної вакцини циклами від 6 міс. Стандартна вакцинація препаратом Уривак — 3 цикли протягом 3 міс. у режимі чергування 10-денного застосування з 20-денною перервою. За клінічної потреби і відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів, курс терапії можна подовжити до 6–12 міс. Критерієм бактеріологічної ефективності

й терміну тривалості терапії можуть бути результати мікробіологічної ідентифікації методом мас-спектрометрії MALDI-TOF із визначенням чутливості штамів МІК 90.

Подальше прикладне вивчення альтернативного засобу вакцинотерапії дасть змогу пер-

соніфікувати і скоротити призначення антибіотиків пацієнтам із ІСС, а також встановити механізми відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bondar MV, Pylypenko MM, Svintukovskyi Mlu ta in. (2016). Antybiotyko-rezystentnist mikroorhanizmv: mekhanizmy rozvytku u shliakhy zapobihannya. Medytyna neotlozhnikh sostoianyi. 3 (74): 11–15. [Бондар МВ, Пилипенко ММ, Свінтуковський МЮ та ін. (2016). Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання. Медицина неотложных состояний. 3 (74): 11–15].
- Budnik TV. (2015). Antibiotikorezistentnost v kontekste infektsii mochevyvodyaschih putey. Semeynaya meditsina. 4 (60): 78–85. [Будник ТВ. (2015). Антибіотикорезистентність в контексті інфекції сечовиводящих путей. Семейная медицина. 4 (60): 78–85].
- Budnik TV. (2019). Pytannia ratsionalnoho vykorystannia antybiotykyv v likuvanni infektsii sechovykh shliakhiv ta stratehiia upravlinnia antybiotyko-rezistentnistiu. Semeynaya meditsina. 1 (81): 1–5 [Будник ТВ. (2019). Питання раціонального використання антибіотиків в лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю. Семейная медицина. 1 (81): 1–5].
- Zaytsev AV, Tupikina NV. (2014). Retsidiviruyushchaya infektsiya mochevyih putey – mezhdistsiplinarnaya problema. Meditsinskiy sovet: 36–44. [Зайцев АВ, Тупикина НВ. (2014). Рецидивирующая инфекция мочевых путей – междисциплинарная проблема. Медицинский совет: 36–44].
- Ivanov DD, Kushnirenko SV. (2009). Lechenie tsistita s pozitsiy dokazatelnoy meditsinyi. Ukrainyskiy terapevtychnyi zhurnal. 1: 30–32. [Іванов ДД, Кушніренко СВ. (2009). Лечение цистита с позиций доказательной медицины. Украинский терапевтический журнал. 1: 30–32].
- Ivanov DD, Kushnirenko SV. (2015). Infektsii sechovykh shliakhiv u praktytysi simeinoho likaria. Semeynaya meditsina. 2 (58): 46–50. [Іванов ДД, Кушніренко СВ. (2015). Інфекції сечових шляхів у практиці сімейного лікаря. Семейная медицина. 2 (58): 46–50].
- Kriuchko TO, Kuzmenko NV, Kharshman VP, Kozziar NH. (2019). Retsydyvuiuchy tsystyt u ditei: rezervy profilaktyky Semeynaya meditsina. 2 (82): 43–48 [Крючко ТО, Кузьменко НВ, Харшман ВП, Козяр НГ. (2019). Рецидивующий цистит у детей: резервы профилактики. Семейная медицина. 2 (82): 43–48].
- Palagin IS i dr. (2012). Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vzbuditeley vnebolnichnykh infektsiy mochevyih putey v Rossii: rezultaty issledovaniya «DARMIS» (2010–2011). Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 14; 4: 280–303. [Палагин ИС и др. (2012). Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 14; 4: 280–303].
- Perepanova TS, Kozlov RS i dr. (2012). Empiricheskiy vyibor antimikrobnuyih preparatov pri neoslozhnennoy infektsii nizhnih mochevyih putey: issledovanie rezistentnosti vzbuditeley «DARMIS». Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya. 2: 78–83. [Перепанова ТС, Козлов РС и др. (2012). Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС». Экспериментальная и клиническая урология. 2: 78–83].
- Suhorukova MV, Eydelshhteyn MV, Skleenova EYu i dr. (2014). Antibiotikorezistentnost nozokomialnykh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezultaty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya MARAFON v 2011–2012 gg. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 16; 4: 254–265. [Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Склеенова ЕЮ и др. (2014). Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 16; 4: 254–265].
- Angelini KJ. (2017, Mar-Apr). An Integrative Review of Current Research on the Role of the Female Urinary Microbiota in Overactive Bladder Symptoms. Urol Nurs. 37 (2): 94–100.
- Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Del Moral JS, Gomez-Millan J, Yucel G, Lara MF. (2018, Jan). The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. Eur Urol Focus. 4 (1): 128–138.
- Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines. Retrieved from http://clsi.org.
- European Association of Urology. (2015). Guidelines on urological infections.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Scott J. Hultgren. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature Reviews Microbiology. 13: 269–284.
- Hiergeist A, Gessner A. (2017, Mar). Clinical implications of the microbiome in urinary tract diseases. Curr Opin Urol. 27 (2): 93–98.
- Kline KA, Lewis AL. (2016, Apr). Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. Microbiol Spectr: 4 (2): 27–40.
- Magistro G, Stief CG (2019, Jan). The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions. Eur Urol Focus. 5 (1): 36–38.
- Schneeweiss J, Koch M, Umek W. (2016, Sep). The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology. Int Urogynecol J. 27 (9): 1307–1312.
- Tina Gao, Kymora B. Scotland (2019). The Role of Bacteria in Urology (Bacteria in the Genitourinary Tract: The Microbiota and Efforts to Address Infection). Springer Nature Switzerland AG: 193: 1–6.
- Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. (2015, Feb). The microbiome of the urinary tract - a role beyond infection. Nat Rev Urol. 12 (2): 81–90.
- Wolfe AJ, Brubaker L Nat Rev Urol. (2019, Feb). Urobiome updates advances in urinary microbiome research. 16 (2): 73–74.

Відомості про авторів:

Буднік Тетяна Василівна — к.мед.н., доц. каф. нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожичська, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>

Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., проф., керівник відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-56.

Мордовець Єлизавета Михайлівна — зав. дитячим нефрологічним відділенням ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

Тихоненко Наталія Олександрівна — лікар дитячий нефролог ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

Гороховська Тетяна Олександрівна — лікар дитячий нефролог ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

Марконтенко Ольга Олегівна — лікар дитячий нефролог ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

Виноградова Тетяна Миколаївна — лікар дитячий нефролог ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2019 р.; прийнята до друку 15.11.2019 р.

УДК 618.3:618.19-006:618.29 (048.8)

**В.Л. Дронова¹, О.І. Дронов^{1,2,3}, О.М. Мокрик¹,
Ю.П. Бакунець^{1,2,3}, Р.С. Теслюк¹**

Огляд наукових праць із проблем перинатальної допомоги вагітним жінкам з уперше виявленими доброякісними новоутвореннями грудної залози під час даної вагітності

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Київська міська клінічна лікарня № 10, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 58-63; doi 10.15574/PP.2019.80.58

For citation: Dronova VL, Dronov OI, Mokryk OM, Bakunets YP, Tesluk RS. (2019). The review of scientific papers on the problem of perinatal care for pregnant women with newly diagnosed benign breast tumors during pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 58-63. doi 10.15574/PP.2019.80.58

Наведено огляд наукових праць із проблем перинатальної допомоги вагітним жінкам з уперше виявленими доброякісними новоутвореннями грудної залози під час цієї вагітності. Наша зацікавленість зазначеним питанням обумовлена зростанням частоти виявлення доброякісних новоутворень грудної залози під час вагітності в Україні. Відомо, що на тлі дифузних або локалізованих гіперпластичних процесів у грудній залозі, рак виникає в рази частіше, ніж в інтактних молочних залозах. Усе вищенаведене вказує на необхідність дотримання принципу мультидисциплінарності та спадкоємності між лікарями акушерами-гінекологами, мамологами, онкологами та сімейними лікарями у веденні такого контингенту пацієнок для своєчасного виявлення й адекватного хірургічного лікування новоутворень на тлі вагітності за її збереження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: доброякісні новоутворення грудної залози, вагітність.

The review of scientific papers on the problem of perinatal care for pregnant women with newly diagnosed benign breast tumors during pregnancy

V.L. Dronova¹, O.I. Dronov^{1,2,3}, O.M. Mokryk¹, Y.P. Bakunets^{1,2,3}, R.S. Tesluk¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Kyiv City Clinical Hospital № 10, Ukraine

The article presents a review of scientific papers on the problem of perinatal care for pregnant women with newly diagnosed benign breast tumors during pregnancy. Our interest in this issue is due to an increase in the frequency of detection of benign breast tumors during pregnancy in Ukraine. It is well known that against the background of diffuse or localized hyperplastic processes in the mammary gland, cancer occurs many times more often than in intact mammary glands. All of the above, dictates the need to adhere to the principle of multidisciplinary and succession between obstetrician-gynecologists, mammologists, oncologists and family doctors in the management of this patient population, with the aim of timely detection and adequate surgical treatment of these tumors during pregnancy with its preservation.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: benign breast tumors, pregnancy.

Обзор научных трудов по проблеме перинатальной помощи беременным женщинам с впервые выявленными доброкачественными новообразованиями грудной железы во время данной беременности

В.Л. Дронова¹, А.И. Дронов^{1,2,3}, А.Н. Мокрик¹, Ю.П. Бакунець^{1,2,3}, Р.С. Теслюк¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

³Киевская городская клиническая больница № 10, Украина

Представлен обзор научных трудов по проблеме перинатальной помощи беременным женщинам с впервые выявленными доброкачественными новообразованиями грудной железы во время беременности. Наша заинтересованность данным вопросом обусловлена увеличением частоты выявления доброкачественных новообразований грудной железы во время беременности в Украине. Известно, что на фоне диффузных или локализованных гиперпластических процессов в грудной железе, рак возникает в разы чаще, чем в интактных молочных железах. Все вышеизложенное диктует необходимость соблюдения принципа мультидисциплинарности и приемственности между врачами акушерами-гинекологами, маммологами, онкологами и семейными врачами при ведении данного контингента пациенток для своевременного выявления и адекватного хирургического лечения данных новообразований на фоне беременности с ее сохранением.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования грудной железы, беременность.

Доброякісне утворення — це новоутворення внаслідок порушення процесів ділення і росту клітин. Головна відмінність доброякісного утворення від злоякісного — повільний ріст і відсутність агресії. Клітини доброякісних новоутворень не тільки не метастазують в інші органи, але й практично не відрізняються від здорових клітин.

За статистичними даними, у 75–80% жінок репродуктивного віку, а відповідно, у вагітних, виявляють доброякісні захворювання грудної залози. Тобто доброякісні процеси діагностують у кожній четвертій жінки віком до 30 років. За літературними даними, доброякісні патологічні процеси діагностують у 60% жінок віком від 30 років [2, 5, 6, 10].

Протягом останніх років в Україні значно зросла серед жінок репродуктивного віку частота фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз, що в подальшому може спричинити більш тяжке захворювання — рак грудної залози. За літературними даними, рак грудної залози на тлі фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз розвивається у 3–5 разів частіше, ніж у жінок з інтактними грудними залозами. У 2,8% жінок із цією патологією рак грудної залози діагностують під час вагітності або в період лактації [1, 3, 4, 9].

За численними морфологічними дослідженнями, рак грудної залози на тлі дифузних гіперпластичних процесів виникає у 2–3 рази частіше, при локалізованих формах — у 25–30 разів частіше, ніж в інтактних молочних залозах [2, 5, 6, 10].

Відомо, що до підвищення ризику розвитку захворювань грудної залози та гіпогалакції ведуть несприятливі фактори довкілля. Є достовірні дані, що захворювання грудної залози зустрічаються у 2,0–2,5 раза частіше в мешканок міст, ніж у жінок, що проживають у сільській місцевості [4, 9].

Грудні залози є частиною репродуктивної системи жінки та являють собою класичний «орган-мішень» щодо дії принаймні 15 гормонів. Грудні залози в жінок у зв'язку з фізіологічними особливостями організму жінки перебувають у стані змін процесів проліферації та інволюції відповідно до фаз менструального циклу та коливань концентрації статевих гормонів. Окрім того, відбуваються зміни у зв'язку з віком жінки, вагітністю й лактацією. Розміри та форма грудної залози, співвідношення між залозистою, сполучною та жировою тканиною в них змінюються залежно від віку, під час вагітності та лактації [4, 8, 9].

Характерною рисою грудної залози є складність чіткої диференціації фізіологічних і патологічних змін, що обумовлено передусім тим, що цей орган ніколи не перебуває в стані морфофункціональної стабільності — у зв'язку з високою чутливістю до гормональних факторів, а також впливом на її структуру як генітальної, так і екстрагенітальної (соматичної та ендокринної) патології, та, особливо, психоемоційного статусу [4, 7–9]. Вагітність і лактація також являють собою динамічні процеси, під час яких відбуваються постійні гормональні зміни відповідно до терміну гестації та потреб організму жінки, плода і новонародженого. За наявності відповідних факторів ризику

та дисбалансу у співвідношенні естрогени/прогестерон у жінок можуть посилюватися патологічні зміни в грудній залозі на тлі фізіологічної проліферації під час підготовки до лактогенезу та лактопоезу, а за умови нетривалого періоду грудного вигодовування — і після завершення лактації.

Прогестерон, що продукується жовтим тілом у I триместрі вагітності та плацентою у II триместрі вагітності, призводить до проліферації та розвитку протоків, інволюції жирової тканини та посилення васкуляризації грудної залози. Мононуклеарні запальні клітини також проникають у тканину молочної залози. Естрогени стимулюють систему молочного протоку, що розвивається, тоді як прогестерон стимулює розвиток дольки. Проліферативний процес найбільш виражений протягом перших 20 тижнів вагітності. Ріст дольки продовжується у II та III триместрах шляхом клітинної проліферації, а також шляхом збільшення розміру клітин. У II триместрі секреторні речовини накопичуються в епітеліальних клітинах дольки ацинуса, а в III триместрі підвищення рівня пролактину сприяє диференціації альвеолярних клітин та ініціює лактогенез.

У II половині вагітності проліферативний процес уповільнюється, а зміни в шляху секреції, які беруть участь у виробленні молока, навпаки, збільшуються. Розмір дольки збільшується та міжлобулярна жирова тканина зникає, поки дольки не будуть розділені лише тонкими шарами сполучної тканини.

Зміни на шляху секреції не відбуваються рівномірно в грудній залозі під час вагітності. На думку деяких авторів, локалізована гіперплазована лактуюча аденома, що може утворювати одне або декілька ущільнень, виявлених за допомогою методів візуалізації, є крайнім проявом неоднорідності цього процесу [13].

Доброякісні ураження грудної залози, що частіше за все розвиваються під час вагітності, включають лактуючу аденому, кісти, інфаркти грудної залози, галактоцеле та гігантомастію. Крім того, доброякісні ураження грудної залози, які мали місце до вагітності, такі як фіброаденоми, грудні гемартоми — можуть збільшуватися в розмірах під час вагітності, ставати гетерогенними та піддаватись інфаркту. Тому під час ультразвукового дослідження або мамографії вони можуть виглядати «підозріло», що потребує виконання трепан-біопсії грудної залози для виключення злоякісного новоутворення грудної залози під час вагітності.

Ультразвук використовують як метод візуалізації першої лінії. Він дає змогу точно діагностувати прості кістозні ураження та інколи допомагає підтвердити думку лікаря про те, що насправді немає ущільнень у грудній залозі, а є лише нормальна фіброгландулярна тканина.

Під час мамографії в 4 проєкціях вагітна жінка отримує дозу опромінення близько 3 мГр, а доза опромінення отримана маткою — нижче 0,03 мГр [15]. Таким чином, плід отримує незначну дозу опромінення [19–21] від 0,001 до 0,01 мГр, тобто від 0,03 до 0,3 мЗв (залежить від маси плода і терміну вагітності). Цей рівень впливу слід порівнювати з природним щотижневим опроміненням плода, яке оцінюють у 0,02 мГр [12]. Дозу до 1 мГр вважають допустимою для плода [18]. Порогове значення, вище за яке існує ризик для плода, становить 50 мГр. Мамографію можна виконувати за допомогою свинцевого екрана або фартуха, який удвічі зменшує дозу для плода та заспокоює пацієнта. Тим не менше, навіть якщо пацієнтка не знає, що вона вагітна, а мамографію виконують без свинцевої сітки, то ризику для плода немає [16].

Мамографію призначають навіть за мінімальних сумнівів після клінічного й/або ультразвукового обстеження, оскільки вона може бути особливо інформативною для діагностики в разі раку молочної залози [12]. Крім того, якщо ураження складається з жирової тканини, можна стверджувати що воно доброякісне та виключити виконання біопсії.

За сучасними даними, ін'єкція гадоліну, потрібна для виконання магнітно-резонансної томографії молочних залоз, протипоказана під час вагітності.

Цитологічна оцінка на тлі вагітності може спричинити як хибнонегативні, так і хибно-позитивні результати. Хибно-позитивні результати обумовлені нетиповими ядерними знахідками (лактаційна гіперплазія, розширення ядра, гіперхромія) і значним мітозом клітин, що спостерігається. У разі виявлення нетипових даних не потрібно ототожнювати їх із вагітністю — взяття біопсії в таких випадках обов'язкове.

Тонкогольова пункційна біопсія може бути використана в дослідженні болісних кіст із густим вмістом або за підозри на абсцес.

Трепан-біопсія є «золотим стандартом» у діагностиці ущільнень грудної залози. Як правило, її виконують за допомогою ультразвукового наведення, а інколи — стереотак-

сичного наведення (мікрокальцифікації), але в такому разі зростає відсоток ускладнень (виникнення нориці, інфікування, кровотеча) та є потреба в більш тривалій компресії.

Клініцисти повинні знати, що після пологів і годування груддю деякі доброякісні порушення регресують спонтанно.

Лактуюча аденома

Лактуюча аденома — це доброякісна пухлина, здебільшого представлена єдиним ущільненням, але можливі двобічні й множинні аденоми. Виявляється виключно у III триместрі вагітності та під час лактації, у край рідко — у I та II триместрах, і регресує після припинення лактації. Ця патологія характеризується безболісною рухомою масою, що може ущільнитися і стати болісною, коли обумовлена інфарктом.

Макроскопічно являє собою жовті, дольчасті, гарно відмежовані маси, але без капсули.

Під час мікроскопічного дослідження лактуючої аденоми виявляють:

- проліферацію секреторних дольок, розділених тонкими шарами сполучної тканини;
- альвеолярний простір, заповнений білками, ліпідами і молозивом;
- подвійний шар епітеліальних і міоепітеліальних клітин.

Під час імуногістохімічного дослідження виявляють значне зв'язування білка S100.

Ультразвукове дослідження виявляє ущільнення доброякісного зовнішнього вигляду, віднесене до категорії BI-RADS 3 (однорідна гіпоехогенна зі збереженою зональністю маса, головна вісь якої паралельна шкірі), що імітує фіброаденому. Інколи буває складно відрізнити ураження від сусідньої фіброгландулярної тканини.

На мамограмах лактуюча аденома проявляється у вигляді чітко визначеної маси. Інколи вона має щільність жиру або демонструє рівень рідини та жиру (тому що секреторні долі містять молозиво) і тому може бути діагностована, як доброякісна [11, 19].

Галактоцеле

Галактоцеле — це кіста, що утримує молоко та виникає під час закупорки молочного протоку. Клінічно виявляється одним або декількома ущільненнями. За допомогою ультразвуку галактоцеле візуалізується у вигляді круглих або овальних структур, вигляд яких залежить від пропорцій рідини, білка і жиру, які вони містять.

Галактоцеле може:

- бути безеховим;
- містити рівень рідини та жиру;

- бути гіпоехогенним або з тонким «ехо»;
- бути зі складною геометрією і товстою стінкою в разі запалення.

Під час мамографії галактоцеле виявляється у вигляді чітко визначеної жирової маси або щільності рідини, інколи з рівнем рідини, тому її можна діагностувати як доброякісну.

Для встановлення діагнозу здебільшого достатньо клінічного й ультразвукового обстеження, але в разі сумніву проводять цитологічне дослідження [14, 19].

Інфаркт молочної залози

Під час вагітності кровотеча і некроз можуть виникати в гіпертрофованій тканині молочної залози або всередині іншого, існуючого раніше, ущільнення. Інфаркт звичайно відбувається в фіброаденомі, лактуючій аденомі та гемартомі. Клінічно виявляється болісним, погано відмежованим від оточуючих тканин утворенням, яке щільно зв'язане зі шкірою і супроводжується регіонарною лімфоаденопатією (запальна реакція на некроз тканин).

За допомогою методів візуалізації утворення є твердим і часто неоднорідним, пов'язаним з аксиллярною лімфаденопатією (BI-RADS 4 або 5), що потребує проведення трепан-біопсії.

Тонкоголкову аспіраційну біопсію не рекомендують унаслідок ненадійності методу за рахунок некрозу.

Гігантомастія (макромастія)

Гігантомастія — це дуже рідкісне захворювання (зустрічається 1 на 100 тис. вагітностей), що характеризується значною гіпертрофією грудних залоз невизначеної етіології, виникає під час вагітності та має двобічний характер. Гіпертрофія обумовлена залозистою і сполучною тканинами, але не жировою тканиною. Кожна молочна залоза може важити до 7 кг, а інколи — і більше. Крім дискомфорту, ця патологія може спричинити серйозні ускладнення — виразки на шкірі уражених грудних залоз, інфаркт молочної залози, кровотечу з розширених судин грудної залози. Діагноз встановлюють на підставі клінічного обстеження.

Виконання трепан-біопсії в цьому випадку не доцільне через ризик вторинного інфікування і спричинення кровотечі.

Такі пацієнтки потребують оперативного лікування на тлі вагітності.

Фіброаденома

Фіброаденома належить до доброякісних утворень, що найчастіше зустрічаються під час вагітності. Може:

- бути виявленою *de novo*;
- суттєво збільшитися в розмірах за рахунок високого рівня естрогенів;
- спровокувати інфаркт, але це характерно лише для фіброаденом зі значними розмірами.

Під час клінічного дослідження виявляють достатньо щільне, рухоме утворення, яке стає болісним і нерухомим при інфаркті.

Ультразвукове дослідження візуалізує типовий зовнішній вигляд утворення: овальну форму, головну вісь паралельно до шкіри, гіпоехогенну й однорідну структуру, гарно розмежовану та з можливим заднім посиленням (BI-RADS 3). Такі фіброаденоми потребують ретельного клінічного спостереження і проведення ультразвукового дослідження 1 раз на 1–2 місяці. Біопсію проводять лише для уникнення стресу, обумовленого постійним моніторингом.

Однак під час вагітності, за рахунок ішемічних змін, кровотеч та збільшення розмірів можуть спостерігатися більш нетипові результати. Як наслідок, фіброаденома може виглядати гетерогенною, з погано визначеними нечіткими межами та рідинним компонентом [17]. Фіброаденоми атипового виду (BI-RADS 4) потребують обов'язкового проведення біопсії.

У разі діагностування фіброаденоми до вагітності та за стабільної ультразвукової картини додатковий моніторинг не проводять. Допустимим вважають збільшення розміру до 20% порівняно з попередніми зображеннями [19], якщо зовнішній вигляд все ще залишається доброякісним (BI-RADS 3). Трепан-біопсію проводять у разі значного збільшення розмірів, морфологічної неоднорідності та неоднозначності трактування результатів ультразвукового дослідження.

Рутинного моніторингу (клінічного та ультразвукового) під час вагітності потребують множинні фіброаденоми, класифіковані як BI-RADS 3. У разі виникнення сумнівів найбільш неоднозначна («підозріла») фіброаденома може підлягати проведенню біопсії.

Фіброзно-кістозна хвороба

Перебіг фіброзно-кістозної хвороби у вагітних пацієнток не відрізняється від перебігу в не вагітних. Кісти можуть бути простими й складними, поодинокими та множинними. Термін «складні» кісти вживають виключно для кіст зі щільним рідким вмістом і без стінок. Пункцію виконують лише для діагностування «складних» кіст, а також

ОГЛЯДИ

для дренування кіст, що знаходяться під тиском, і/або болісних.

Гемартома

Гемартома являє собою м'яке, безболісне доброякісне утворення («груди в грудях»). Діагноз встановлюють за допомогою ультразвукового дослідження. Зазвичай він не викликає сумнівів, однак потребує уточнення в разі збільшення розмірів і зміни зовнішнього вигляду утворення, обумовленого інфарктом. У таких випадках гемартоми діагностують як нетипові. Під час мамографії виявляють щільність жиру, що дає змогу діагностувати її як доброякісну. Якщо це не так, то виконання трепан-біопсії є обов'язковим.

Висновки

Більшість (80%) уражень грудної залози, діагностовані під час вагітності, є доброякісними. Частина з них найчастіше зустрічається саме в репродуктивному віці (фіброаденома, кіста, гемартома), інші — лише під час вагітності (лактуюча аденома, галактоцеле, інфаркт молочної залози доброякісного походження). Рак грудної залози на тлі вагітності є сьогодні досить частим, грізним захворюванням, що потребує швидкого підтвердження або спростування.

Ультразвукове дослідження є методом візуалізації першої лінії. Мамографія доповнює

результати клінічного й ультразвукового обстежень у разі виникнення сумнівів та є абсолютно безпечною для ембріона і плода.

Доброякісні ураження грудної залози, виявлені до вагітності, такі як фіброаденоми, грудні гемартоми, можуть збільшуватися в розмірах під час вагітності, ставати гетерогенними та піддаватись інфаркту. Тому під час ультразвукового дослідження або мамографії вони можуть виглядати «підозріло», що потребує виконання трепан-біопсії грудної залози для виключення злоякісного новоутворення грудної залози під час вагітності.

Трепан-біопсія є «золотим стандартом» у діагностиці ущільнень грудної залози та виконується за допомогою ультразвукового наведення.

Тонкоголковка пункційна біопсія використовується для взяття біопсійного матеріалу лише при кістозних ураженнях.

Ураження молочної залози, класифіковані як BI-RADS 3, потребують ретельного клінічного спостереження і ультразвукового дослідження 1 раз на 1–2 місяці.

Ураження молочної залози, класифіковані як BI-RADS 4 або BI-RADS 5, потребують обов'язкового проведення трепан-біопсії під час вагітності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Porter P. (2008). «Evropeizatsiya» riska razvitiya raka molochnoy zhelezyi. Meditsinskie aspekty zdorovya zhenshchiny. 3 (12): 70-71. [Porter P. (2008). «Европеизация» риска развития рака молочной железы. Медицинские аспекты здоровья женщины. 3 (12): 70-71].
- Gromova AM, Gromova AL. (2006). Osobennosti ginekologicheskogo obsledovaniya bolnykh s zabolevaniyami molochnykh zhelez. Akusherstvo i ginekologiya. 6: 39-40. [Громова АМ, Громова АЛ. (2006). Особенности гинекологического обследования больных с заболеваниями молочных желез. Акушерство и гинекология. 6: 39-40].
- Zhabchenko IA. (2012). Rak molochnoy zhelezyi, assotsirovannyi s beremennostyu. Reprodukivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa. 4 (22): 119-129. [Жабченко ИА. (2012). Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 4 (22): 119-129].
- Zotov AS, Belik EO. (2005). Mastopatii i rak molochnoy zhelezyi. Moskva: MEDpressinform: 112. [Зотов АС, Белик ЕО. (2005). Мастопатии и рак молочной железы. Москва: МЕДпрессинформ: 112].
- Zotov AS, Velik EO, Cheshuk VE. (2004). Mastopatiya i rak molochnoy zhelezyi. Kiev: 87. [Зотов АС, Велик ЕО, Чешук ВЕ. (2004). Мастопатия и рак молочной железы. Киев: 87].
- Lasachko SA, Kvashenko VP, Yashina EG. (2007). Diagnostika i vozmozhnosti terapii mastodinii v praktike akushera-ginekologa. Novosti farmatsii i meditsiny. 3 (207): 8. [Ласачко СА, Квашенко ВП, Яшина ЕГ. (2007). Диагностика и возможности терапии мастодинии в практике акушера-гинеколога. Новости фармации и медицины. 3 (207): 8].
- Lutsenko NS. (2006). Mastopatiya: problemy i resheniya. Reprodukivnoe zdorove zhenshchiny. 1 (25): 55-58. [Луценко НС. (2006). Мастопатия: проблемы и решения. Репродуктивное здоровье женщины. 1 (25): 55-58].
- Radzinskiy VE, Ordianskiy IM, Maslennikova MN, Pavlova EA. (2012). Molochnyye zhelezyi i ginekologicheskie bolezni: ot obschnosti patologicheskikh vozzreniy k prakticheskim resheniyam (metodicheskoe pismo). Moskva: Redaktsiya zhurnala Status Praesens: 16. [Радзинский ВЕ, Ордианский ИМ, Масленникова МН, Павлова ЕА. (2012). Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патологических воззрений к практическим решениям (методическое письмо). Москва: Редакция журнала Status Praesens: 16].
- Radzinskiy VE. (2010). Molochnyye zhelezyi i ginekologicheskie bolezni. Moskva: Mediabyuro Status prezens: 304 [Радзинский ВЕ. (2010). Молочные железы и гинекологические болезни. Москва: Медиабюро Статус презенс: 304].
- Sinitsyn VA, Rudneva TV. (2007). Lechenie bolnykh s fibrozno-kistoznoy mastopatiey, soprovozhdaysheysya bolevym sindromom. Zhinochiy likar. 6: 31-33. [Синицын ВА, Руднева ТВ. (2007). Лечение больных с фиброзно-кистозной мастопатией, сопровождающейся болевым синдромом. Женский лікар. 6: 31-33].
- Parnes A, Akalin A, Quinlan R, Vijayaraghavan G. (2013). AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation. Lactating adenoma Radiographics. 33: 455-459.

12. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. (2011). Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation AJR. Am J Roentgenol. 196: 716–722.
13. Rozen P. (2001). Rozens breast pathology (2d ed.). Lippincott Williams and Wilkins. New York.
14. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P et al. (2007). Radiological evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation Radiographics. 27: S101–S124.
15. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi C, Karellas A. (2008). Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. Radiology. 246: 434–443.
16. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi C, Karellas A. (2008). Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study Radiology. 246: 434–443.
17. Son E, Oh K, Kim E. (2006). Pregnancy associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. Yonsei Med J. 47: 34–42.
18. Tremblay E, Therasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. (2012). Guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation Radiographics. 32: 897–911.
19. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. (2013). Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities AJR. 200: 329–336.
20. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. (2013). Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer AJR. Am J Roentgenol. 200: 321–328.
21. Wang P, Chong S, Kielar A, Kelly A, Knoepp U, Mazza M et al. (2012). Imaging of the pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations AJR. Am J Roentgenol. 198: 778–784.

Відомості про авторів:

Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., проф., зав. відділенням оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-3863-8910>

Дронов Олександр Іванович — д.мед.н., проф. зав. каф. загальної хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, пр. Голосіївський, 59Б; тел. (044) 524-59-42; гол.н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-4033-3195>

Мокрик Олександра Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с., оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9587-0740>

Бакунець Юрій Петрович — к.мед.н., м.н.с., оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Теслюк Роман Святославович — к.мед.н., ст.н.с., оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 06.08.2019 р.; прийнята до друку 16.12.2019 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. Sity: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. Sity: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.

Г.І. Іщенко, Н.К. Деменіна

Гепатити та вагітність (огляд літератури)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 64-68; doi 10.15574/PP.2019.80.64

For citation: Ishchenko HI, Demina NK. (2019). Hepatitis and Pregnancy (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 64-68. doi 10.15574/PP.2019.80.64

Сьогодні гепатити становлять глобальну проблему в сучасній охороні здоров'я, зі змінами в епідеміології внаслідок різних факторів. Поширеність вірусу гепатиту В (HBV) і С (HCV) у популяції пов'язана з факторами ризику передачі вірусу, такими як переливання крові та її препаратів, стоматологічні і хірургічні процедури, використання татуювань, біологічних матеріалів, ін'єкційних засобів, поряд із сексуальним і вертикальним шляхом передачі. У статті наведено огляд літератури щодо сучасних поглядів на вагітність та віруси гепатиту В (HBV) або С (HCV), а також щодо останніх досягнень у зниженні частоти їх передачі від матері до дитини.

Показано, що вагітні з гострим вірусним гепатитом мають вищий ризик захворюваності та смертності порівняно з вагітними з хронічним вірусним гепатитом.

Ризик вертикальної передачі вірусів гепатиту вищий у вагітних із гострим інфікуванням, ніж при хронічній формі. Грудне вигодовування є безпечним для жінок із хронічним HBV або HCV за умови відсутності пошкодження сосків. Гостре інфікування HAV під час вагітності зустрічається рідко.

Ведення вірусного гепатиту під час вагітності потребує оцінки ризику передачі дитині, визначення віку гестації на момент зараження і ризику декомпенсації матері, а також обізнаності щодо побічних ефектів противірусних препаратів.

У подальшому важливо провести більше досліджень у цій царині серед вагітних, а також запровадити пренатальний скринінг на гепатит В і С, оскільки, незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні, все ще не має змоги остаточно вилікувати ці захворювання, але можна принаймні поліпшити якість життя пацієнтів із хронічними захворюваннями. Також слід запровадити обов'язкову імунопрофілактику в усіх новонароджених, а особливу увагу приділити пацієнтам із факторами ризику HBV, провести швидку діагностику і направити на конкретні щеплення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, гепатит В, гепатит С.

Hepatitis and Pregnancy (literature review)

H.I. Ishchenko, N.K. Demina

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Today, hepatitis is a global problem in modern healthcare, with changes in epidemiology due to various factors. The prevalence of hepatitis B (HBV) and C (HCV) viruses in the population is associated with risk factors for transmission of the virus, such as blood and blood products transfusion, dental and surgical procedures, tattooing, use of biological materials, use of injectable substances, along with sexual and vertical transmission.

This article provides a review of literature concerning current views on pregnancy and hepatitis B (HBV) or C (HCV) viruses, as well as recent advances in reducing the frequency of their transmission from mother to child.

It has been shown that pregnant women with acute viral hepatitis have a higher risk of morbidity and mortality compared with pregnant women with chronic viral hepatitis.

The risk of vertical transmission of hepatitis viruses is higher in pregnant women with acute infection than in women with its chronic form. Breastfeeding is safe for women with chronic HBV or HCV when there is no nipple injuries. Acute HAV infection during pregnancy is rare.

Management of viral hepatitis during pregnancy requires assessing the risk of its transmission to the baby, determining the age of gestation at the time of infection and the risk of decompensation of the mother, as well as understanding the adverse effects of antiviral drugs.

In the future, it is important to conduct more studies among pregnant women in this field, as well as to introduce prenatal screening for hepatitis B and C, because, despite the current advances in its treatment, it is still not possible to cure these diseases completely, but it is possible to improve the quality of life of patients with chronic diseases. It is also necessary to introduce mandatory immunization in all newborns, and special attention should be given to patients with HBV risk factors, conduct rapid diagnosis and direct them to specific vaccinations.

Key words: pregnancy, hepatitis B, hepatitis C.

Гепатиты и беременность (обзор литературы)

А.И. Ищенко, Н.К. Деменина

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Сегодня гепатиты представляют глобальную проблему в современном здравоохранении, с изменениями в эпидемиологии вследствие разных факторов. Распространенность вируса гепатита В (HBV) и С (HCV) в популяции связана с факторами риска передачи вируса, такими как переливание крови и ее препаратов, стоматологические и хирургические процедуры, использование татуировок, биологических материалов, инъекционных препаратов, наряду с сексуальным и вертикальным путем передачи.

В статье представлен обзор литературы о современных взглядах на беременность и вирусы гепатита В (HBV) или С (HCV), а также о последних достижениях в снижении частоты их передачи от матери к ребенку.

Показано, что беременные с острым вирусным гепатитом имеют более высокий риск заболеваемости и смертности по сравнению с беременными с хроническим вирусным гепатитом.

Риск вертикальной передачи вирусов гепатита более высок у беременных с острым инфицированием, чем при хронической форме. Грудное вскармливание является безопасным для женщин с хроническим HBV или HCV при условии отсутствия повреждения сосков. Острое инфицирование HAV во время беременности встречается редко.

Ведение вирусного гепатита во время беременности требует оценки риска передачи ребенку, определения возраста гестации на момент заражения и риска декомпенсации матери, а также понимания побочных эффектов противовирусных препаратов.

В дальнейшем важно провести больше исследований в этой области среди беременных, а также ввести пренатальный скрининг на гепатит В и С, поскольку, несмотря на современные достижения в лечении, все еще нет возможности вылечить эти заболевания окончательно, но можно, по крайней мере, улучшить качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями. Также необходимо обеспечить обязательную иммунопрофилактику у всех новорожденных, а особое внимание уделить пациентам с факторами риска HBV, провести быструю диагностику и направить на конкретные прививки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: беременность, гепатит В, гепатит С.

Сьогодні у світі вірус гепатиту В (HBV) становить глобальну проблему в сучасній охороні здоров'я, зі змінами в епідеміології внаслідок різних факторів, включаючи вакцинацію та міграційну політику. Приблизно 2 млрд осіб у світі уражені HBV, а 20 млн ужуються щорічно, близько 240 млн — хронічні носії цього вірусу [22].

У сучасних реаліях спостерігається пандемія вірусу гепатиту С (HCV), її розподіл не однаковий у різних регіонах світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 3% населення світу має хронічне ураження цим вірусом, щороку уражується 3–4 млн людей, 130–170 млн хронічних носіїв мають високий ризик розвитку хронічної хвороби печінки, цирозу і гепатоцелюлярної карциноми. Приблизно 350 тис. випадків смерті щороку пов'язані із захворюванням печінки внаслідок HCV. За прогнозами, незважаючи на повільне зростання рівня захворюваності на HCV у розвинених країнах, смертність від захворювань печінки унаслідок HCV зростатиме протягом наступних 20 років [16, 17, 25].

Більшість вагітних із HCV мають хронічне ураження, яке не впливає ні на вагітність, ні на дитину, але приблизно 3–5% передають цей вірус дитині під час народження [11].

Поширеність HBV і HCV у популяції пов'язана з факторами ризику передачі вірусу, такими як переливання крові і її препаратів, стоматологічні та хірургічні процедури, використання татуювань, біологічних матеріалів, ін'єкційних речовин, поряд із сексуальним і вертикальним шляхом передачі [2, 6].

Рівень передачі вірусного гепатиту В від матері дитині знизився приблизно до 5% у країнах, включаючи США, які розпочали післяпологову неонатальну вакцинацію проти HBV та імунопрофілактику гепатиту В.

Однак частота передачі HBV новонародженим становить майже 30%, при рівні HBV у матері понад 200 тис. МО/мл ($>6 \log_{10}$ копій ml^{-1}). Для цих пацієнтів, згідно з новими інструкціям Європейської асоціації з вивчення печінки

(EASL) та Азійсько-Тихоокеанської асоціації з вивчення печінки (APASL), відзначено, що, крім вакцинації новонароджених та імунопрофілактики, лікування противірусними засобами, такими як тенофовір дизопроксил фумарат або тельбівудин під час вагітності, починаючи з 32 тижнів вагітності, є безпечним та ефективним у запобіганні передачі вірусу від матері дитині [13].

На відміну від HBV, поки немає доступних або рекомендованих терапевтичних препаратів для зниження ризику материнсько-плодової трансмісії HCV, яка залишається на рівні від 3 до 10%. Материнсько-плодову трансмісію HCV можна звести до мінімуму, уникаючи, за можливості, застосування електродів у ділянці шкіри голови плода та пологових травм. Молодих жінок із HCV слід направляти на лікування після пологів, а новонародженим — забезпечити ретельний нагляд для виключення інфікування. Зараз доступні нові, кращі в переносимості схеми лікування HCV, які мають поліпшити результати для всіх заражених людей.

Вагітні з гострим вірусним гепатитом мають вищий ризик захворюваності та смертності порівняно з вагітними із хронічним вірусним гепатитом. Ризик смерті найвищий при гострому вірусному гепатиті Е, а швидкість передачі дитині може бути найвищою при зараженні HBV.

Ризик вертикальної передачі вірусів гепатиту вищий у вагітних із гострим інфікуванням, ніж при хронічній формі. У цілому ризик не збільшується при амніоцентезі, фетальному моніторингу або вагінальних пологах, і кесарів розтин не рекомендований для запобігання передачі вірусу гепатиту [7].

Грудне вигодовування є безпечним для жінок із хронічним HBV або HCV за умови відсутності пошкодження сосків. Вакцини проти гепатиту А та В безпечно вводити під час вагітності [3].

Ведення вірусного гепатиту під час вагітності потребує оцінки ризику передачі дитині,

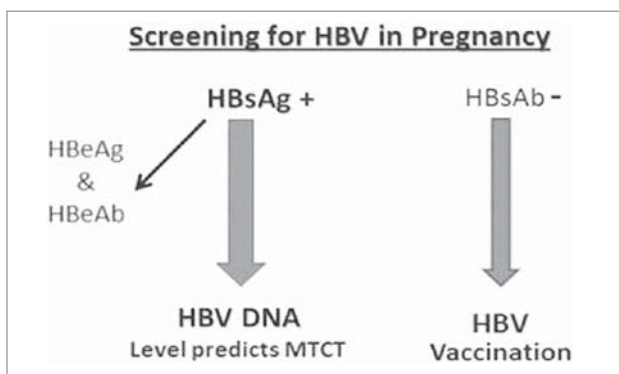


Рис. Дослідження на наявність HBsAg у всіх вагітних жінок

визначення віку гестації на момент зараження і ризику декомпенсації матері, а також обізнаності у розумінні побічних ефектів протівірусних препаратів.

Вірусний гепатит А (HAV) асоціюють зі значною захворюваністю та смертністю, оскільки щороку у світі повідомляють про 1,4 млн випадків [24].

Однак у США поширеність захворюваності зменшилася на 95% із моменту запровадження вакцинації проти HAV у 1995 р., а у 2013 р. рівень захворюваності становив 0,6 на 100 тис. населення [9].

Гостре інфікування HAV під час вагітності зустрічається рідко.

Кілька великих популяційних досліджень показують, що підвищений ризик передчасних пологів (11,5% і 7,9%), низька вага плода — менше 2500 г (10,4% і 7,8%), передчасний розрив плодових оболонок (8,9% і 6,9%), гестаційний діабет (13,2% і 8,8%) і вроджені аномалії (7,2% і 5,1%) при вагітності пов'язані з інфікуванням HBV або HCV у матері [5, 10, 20].

Новонароджені, інфіковані HBV перинатально, мають понад 95% шансів стати хронічними носіями HBV. Тому дуже важливо запровадити максимально ефективні заходи для запобігання материнсько-плодовій передачі вірусу.

Хронічну інфекцію HBV діагностують за наявністю поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) у сироватці крові довше за 6 місяців [15]. Це маркер активної вірусної форми та інфікування.

Імуностійкі хворі із хронічним HBV мають нормальний рівень аспартаттрансаминази в сироватці крові (AST) та аланінтрансаминази (ALT), але мають дуже високий рівень ДНК HBV; зазвичай, це — діти, підлітки або молоді люди. Неактивними носіями HBV є особи HBsAg-позитивні, HBeAg-негативні, а також

носії антитіл до гепатиту В із невизначеним або низьким рівнем ДНК HBV і нормальними тестами функціонування печінки. Пацієнти з хронічною активною інфекцією HBV мають підвищений рівень AST і ALT, можуть бути позитивними щодо HBeAg і мають рівень ДНК HBV понад 20 тис. МО/мл [15].

Центри контролю захворювань (CDC) рекомендують обстежувати всіх вагітних на HBsAg (рис.). Повторний скринінг слід проводити у HBsAg-негативних жінок із факторами ризику зараження HBV (у жінок азійського походження, у разі вживання наркотиків, при різноманітних сексуальних контактах, в ув'язнених, за аномального рівня ALT) при надходженні на пологи.

Найважливішим фактором ризику материнсько-плодової трансмісії HBV є материнський рівень ДНК вірусу понад 200 тис. МО/мл [19, 26, 27, 30].

Центри контролю та профілактики захворювань (CDC) і Консультативний комітет із питань імунізації (ACIP) рекомендують вводити вакцину проти HBV та HBIG немовлятам із високим ризиком інфікування протягом 12 год після пологів із подальшим завершенням серії вакцин проти гепатиту В протягом першого року життя [8].

Новонароджені від матерів із невідомим статусом HBsAg на момент народження повинні отримати вакцину проти HBV протягом 12 год після народження; якщо в матері виявлено позитивний HBsAg, то немовля повинно отримати HBIG якомога швидше (протягом 7 діб від народження).

Значний рівень недостатньої імунопрофілактики в новонароджених від жінок із високим рівнем HBV приводить до протівірусної терапії протягом останнього триместру вагітності, яка могла б знизити материнсько-плодову передачу вірусу за рахунок зниження рівня ДНК HBV на момент пологів.

Ламівудин застосовують у більшості досліджень, але це препарат С-класу при вагітності, тоді як тельбівудин і тенофовір — це препарати класу В при вагітності. Дані антиретровірусного реєстру свідчать, що застосування ламівудину і тенофовіру під час вагітності, навіть у першому триместрі, не приводить до збільшення частоти вроджених вад розвитку [4].

Останні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) стосуються протівірусного лікування вагітності для жінок із хронічним HBV. Запропоновано таке: жінки

з легким ступенем захворювання печінки і низьким рівнем ДНК ВГВ (хронічна неактивна форма HBV) закінчують вагітність до противірусного лікування; жінки з помірною патологією печінки і відсутністю цирозу (хронічна активна форма HBV) проходять противірусне лікування і припиняють лікування до вагітності, якщо є вірусна відповідь; жінки із занедбанними формами захворювання печінки (цироз) отримують противірусне лікування до, під час і після вагітності; жінки з легким ступенем захворювання печінки та дуже високим рівнем ДНК HBV (імунорезистентна хронічна інфекція HBV) отримують противірусний засіб категорії В в останньому триместрі вагітності [12].

Численні наукові дослідження показали, що годування груддю є безпечним для дітей, мами яких хронічно інфіковані HBV. Тому Американська академія педіатрії зазначає, що годування груддю не протипоказано [14].

Хронічна інфекція HCV є основною проблемою охорони здоров'я в США, більшість випадків вірусного гепатиту відмічається у дорослих, уражується 1–2% населення [1].

Рутинний скринінг вагітних на хронічний HCV не рекомендують, оскільки лікування в цей час не проводиться під час вагітності [29].

Вагітні із факторами ризику інфікування HCV повинні підлягати обстеженню.

У більшості жінок із хронічним гепатитом С не має ознак/симптомів захворювання печінки під час вагітності і навіть можливе поліпшення показників AST і ALT у сироватці крові [5, 10].

Багато досліджень свідчать, що передача HCV відбувається лише тоді, коли жінки мають позитивний РНК HCV, підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції, і це більш ймовірно, коли матері мають високий рівень РНК HCV на момент пологів [28].

Пологи шляхом кесаревого розтину не знижують ризик передачі HCV від HCV-позитивних ВІЛ-негативних матерів; Консенсусні положення та рекомендації не рекомендують кесарів розтин для цих пацієнтів [18].

Дотепер стандартне лікування HCV проводили пегільованим інтерфероном і рибавирином. Хоча молоді жінки, як правило, добре реагують на лікування, рибавірин є тератогенним (вагітність, категорія Х) засобом, а інтерферон

чинить внутрішньоутробний вплив на плода (вагітність, категорія С). Таким чином, лікування не рекомендують під час вагітності або як профілактику у новонароджених.

Немовлята, народжені жінками з HCV, мають материнські антитіла до HCV, які можна виявити до 12–15 місяців життя.

Післяпологове спостереження за хронічним гепатитом С є особливо важливим, оскільки нове покоління пероральних препаратів проти HCV, що застосовуються 12 тижнів для генотипу 1 HCV або 2 HCV і протягом 24 тижнів для генотипу 3 HCV, може досягти стійких відповідей на рівні 90%. Ці пацієнти мають бути направлені на лікування гепатиту С після закінчення отримання ними грудного вигодування [21].

Наявність вакцини проти HBV і поява нових препаратів, здатних впливати на хронічну форму захворювання, крім обізнаності у засобах, що запобігають передачі, включаючи вертикальну, дає змогу контролювати це захворювання.

З метою запобігання поширеності HCV у світі необхідно посилити первинну профілактику, розробити вакцини і нові підходи до вторинної й третинної профілактики, зменшити кількість випадків хронічних захворювань печінки, а також поліпшити якість життя носіїв.

Для планування стратегії розроблення профілактики і лікування цих інфекцій, без згубних наслідків для матері та її дитини, слід провести дослідження щодо поширеності та впливу цих захворювань на вагітних [11].

Важливо провести більше досліджень у цій царині серед вагітних, а також запровадити пренатальний скринінг на гепатит В і С, без винятку, оскільки, незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні, все ще не має змоги остаточновилікувати ці захворювання, але можна принаймні поліпшити якість життя пацієнтів із хронічними захворюваннями. Також слід запровадити обов'язкову імунопрофілактику в усіх новонароджених, а особливо увагу — приділити пацієнтам із факторами ризику HBV, провести швидку діагностику і направити на конкретні щеплення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alter MJ. (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 26 (3, 1): 62S–65S.
- Andrade AF, Oliveira-Silva M, Silva SG, Motta IJ, Bonvicino CR. (2006). Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998–2005. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 101 (6): 673–676.
- Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. (1975). Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*. 1975; 2: 740–741.
- Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, Blanche S et al. (2011). Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother*. 55: 1315–1317.
- Berkley EM, Leslie KK, Arora S, Qualls C, Dunkelberg JC. (2008). Chronic hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 112 (2. Pt 1): 304–310.
- Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F et al. (2014). Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 21 (1): 5–33.
- Centers for Disease Control and Prevention. (1998, Oct. 16). Recommendations for prevention and control of Hepatitis C Virus infection and HCV-Related chronic disease. *MMWR Recomm Rep*. 47 (RR-19): 1–39.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Assessing completeness of perinatal hepatitis B virus infection reporting through comparison of immunization program and surveillance data-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 60 (13): 410–413.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016). Viral hepatitis-statistics & surveillance. www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/commentary.htm#hepatitis_A [Accessed 2016 December 7].
- Connell LE, Salihi HM, Salemi JL, August EM, Weldeselasse H, Mbah AK. (2011). Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int.*; 31 (8): 1163–1170.
- Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, Leslie KK. (2014). Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol*. 34: 882–891.
- European Association For The Study Of The Liver. (2012). Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 57 (1): 167–185.
- European Association For The Study Of The Liver. (2017). Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 67: 370–398.
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ et al. (2005). Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 115 (2): 496–506.
- Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. (2008). A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 6(12): 1315–1341.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG et al. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 61: 77–87.
- Mohamed AA, Elbedewy TA, El-Serafy M, El-Touky N, Ahmed W, Ali El Din Z. (2015). Hepatitis C virus: a global view. *World J Hepatol*. 7: 2676–2680.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2002). Management of hepatitis C: 2002, June 10–12, 2002. *Hepatology*. 36 (5, 1): S3–20.
- Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J et al. (2012). An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 10 (5): 452–459.
- Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, Sandison TG, Phipps WT, Hawes SE. (2008). Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 199 (1): 38 e31-e39.
- Schmidt WN, Nelson DR, Pawlowsky JM, Sherman KE, Thomas DL, Chung RT. (2014). Direct-acting antiviral agents and the path to interferon independence. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 12 (5): 728–737.
- Shao Z, Al Tibi M, Wakim-Fleming J. (2017, Mar.). Update on viral hepatitis in pregnancy. *Cleve Clin J Med*. 84 (3): 202–206.
- Van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. (2003). Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 10 (4): 294–297.
- World Health Organization. (2016). Hepatitis A fact sheet. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/. [Accessed 2016 December 7].
- World Health Organization. (2017). Hepatitis C fact sheet updated [Accessed 2017 Nov 29].
- Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX et al. (2002). Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*. 67 (1): 20–26.
- Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. (2009). Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat*. 16 (2): 94–103.
- Yeung LT, King SM, Roberts EA. (2001). Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*. 34 (2): 223–229.
- Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. (1999). Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 31 (1): 96–100.
- Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. (2012). Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat*. 19 (2): e18-e25.

Відомості про авторів:

Іщенко Ганна Іванівна — к.мед.н., н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М.Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0700-4517>

Деменіна Надія Казимирівна — к.мед.н., н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М.Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-04-68-2566>

Стаття надійшла до редакції 13.08.2019 р.; прийнята до друку 28.11.2019 р.

УДК 618.3-06:616.8-009.24]-036.3-02-092

А.М. Мартич, В.С. Явір, К.О. Спичак, І.В. Сокол, Д.О. Говсєєв **Еволюція у поглядах** **на етіопатогенез розвитку прееклампсії**

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 69-74; doi 10.15574/PP.2019.80.69

For citation: Martych AM, Yavir VS, Spichak KO, Sokol IV, Govsiev DO. (2019). Evolution of views on the etiopathogenesis of preeclampsia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 69-74. doi 10.15574/PP.2019.80.69

Вивчення пізніх гестозів, особливо прееклампсії, триває багато десятиліть. Термін «прееклампсія» історично є наймолодшим серед інших — токсемії, токсикозу, нефропатії, гестозу, пізнього гестозу. Проте зміна назви не означає кращого розуміння методів лікування, профілактики, діагностики та етіології. Відсутність глибоких знань щодо етіології прееклампсії обумовлює недосконалість сучасного лікування та профілактики і залишається невичерпним джерелом для дискусій. Пошук орієнтирів та виокремлення найбільш вагомих етіопатогенетичних ланок прееклампсії сприяє кращому розумінню даної патології та пошуку терапевтичних і діагностичних підходів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: прееклампсія, дефектна імплантація, міометральна зона з'єднання.

Evolution of views on the etiopathogenesis of preeclampsia

A.M. Martych, V.S. Yavir, K.O. Spichak, I.V. Sokol, D.O. Hovsiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The study of late preeclampsia, especially preeclampsia, has been going on for many decades. The term «preeclampsia» is historically the youngest among others — toxemia, toxicosis, nephropathy, preeclampsia, late preeclampsia. However, the name change did not imply a better understanding of treatment, prevention, diagnosis and etiology. The lack of in-depth knowledge in the latter causes the imperfection of modern treatment and prevention and remains an inexhaustible source for discussion. The search for landmarks and the identification of the most important etiopathogenetic links of preeclampsia contributes to a better understanding of this pathology and the search for therapeutic and diagnostic approaches.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: preeclampsia, defective implantation, myometrial junctional zone.

Эволюция во взглядах на этиопатогенез развития преэклампсии

А.Н. Мартич, В.С. Явир, К.О. Спичак, И.В. Сокол, Д.А. Говсєєв

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

Изучение поздних гестозов, особенно преэклампсии, ведется уже много десятилетий. Термин «преэклампсия» исторически самый молодой среди других — токсемии, токсикоза, нефропатии, гестоза, позднего гестоза. Однако изменение названия не означает лучшего понимания методов лечения, профилактики, диагностики и этиологии. Отсутствие глубоких познаний относительно этиологии преэклампсии обуславливает несовершенство современного лечения и профилактики и остается неисчерпаемым источником для дискуссий. Поиск ориентиров и выделение наиболее значимых этиопатогенетических звеньев преэклампсии способствует лучшему пониманию данной патологии и поиску терапевтических и диагностических подходов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: преэклампсия, дефектная имплантация, миометральная зона соединения.

Історія вивчення прееклампсії

Природа прееклампсії здавна цікавила людство. Ще за часів Гіппократа (460–377 рр. до н.е.) судомні напади, які виникали у вагітних жінок та мали раптовий характер, називали еклампсією — «спалах блискавки». Зрозуміло, що тогочасні лікарі бачили вже клінічно виражену неврологічну картину, і аж до XVII ст. вважалося, що еклампсія — це форма епілепсії, яка властива вагітним жінкам.

У 1843 р. J.C.V. Lever виявив у сечі жінок з прееклампсією велику кількість білка і вперше висунув думку про прееклампсію як симптомокомплекс, який складається із судом, набряків, «отруєння внутрішніми отрутами» з обов'язковою наявністю білка у сечі. Деяко пізніше, у 1894 р., коли у лікарську практику увійшло рутинне дослідження артеріального тиску (АТ) за допомогою тонометрів, до попередньо перелічених симптомів додалося ще й підвищення АТ. Артеріальна гіпертензія (АГ) була виявлена у всіх

жінок з прееклампсією та еклампсією, і в 1928 р. В. Цангейстер сформулював свою знамениту тріаду (набряки, протеїнурія, АГ), що була притаманна нефропатії у вагітних, яку зараз називають прееклампсією. Судомні напади почали розглядати як кульмінацію «занедбаной» прееклампсії. Провідним етіологічним фактором Цангейстер вважав плаценту, що перегукується із сучасними поглядами на етіологію.

Сучасні погляди на етіологію прееклампсії

Етіологія прееклампсії досі невідома, попри те, що відомий її патогенез. Щодо етіології висувається багато гіпотез, такі як ішемія плаценти, імунологічна втрата толерантності між плодом і матір'ю, ендотеліальна дисфункція, гестаційний ендотеліоз, порушення імплантації тощо, проте жодну з них не можна назвати досконалою. Єдине, що можна стверджувати, то це те, що прееклампсія має чіткий морфологічний

ОГЛЯДИ

субстрат — порушення морфологічного перетворення м'язово-еластичного шару спіральних артерій, вони зберігають свою здатність до скорочення, що і обумовлює каскад реакцій, які мають системний характер.

Зрозуміло, що найбільш логічно буде «звинуватити» в усьому плаценту, оскільки традиційно вважається, що прееклампсія триває доти, доки плацента залишається в плацентарному ложі. Попри логічність цього судження, усе ж таки залишається багато питань. Тому патогенетичні фактори умовно можна поділити на дві групи: ті, які виникли внаслідок ідіопатичного порушення плацентації, і ті, які виникли внаслідок вторинного впливу на плаценту.

Ішемія плаценти

Під час вагітності відбувається гестаційне ремоделювання судин матки, його мета — забезпечити адекватне кровопостачання плода. Ремоделювання відбувається за допомогою агресивної інвазії трофобласта, руйнується гладком'язовий та еластичний шар спіральних судин.

Інвазія трофобласта відбувається в дві хвили: перша відбувається на 6–8 тижні в децидуальній оболонці, порушення в цій хвилі інвазії призводить до смерті ембріона і викидня, друга хвиля відбувається на 16–18 тижні і забезпечує збільшення матково-плацентарного кровообігу за рахунок ремоделювання судин міометральних сегментів матки. Власне прееклампсія виникає тоді, коли в другій хвилі порушується процес елімінації гладком'язових та еластичних клітин стінки артерій.

У 80–90 роки ХХ ст. було доведено, що прееклампсія виникає внаслідок порушень перебудови стінки спіральних артерій [7]. Було виявлено, що у жінок з першою вагітністю, особливо, якщо вона настала швидко після сексуального дебюту, прееклампсія виникала частіше, ніж у жінок з вагітністю, відстроченою від початку статевого життя. Це наштовхує на думку про те, що організм жінки повинен підготуватися до вагітності, особливо репродуктивна система, для того, щоб створити хороші умови для подальшої імплантації і забезпечення глибокої плацентації.

Дана гіпотеза етіології пояснює причину клінічних проявів прееклампсії і доволі логічно вписується у патогенетичну послідовність: недорозвиненість/недозрілість репродуктивної системи жінки > порушення інвазії трофобла-

ста у другій хвилі > ішемія плаценти > вивільнення активних цитокінів > ендотеліальна дисфункція > клінічні прояви. Стає зрозуміло, що ішемію можна розглядати лише як наслідок порушення інвазії, а не як першу ланку пускового механізму. Тому даний етіологічний чинник розглядається вже не в контексті тригера, а скоріше ланки патогенезу. Логічно, що вчені продовжили свій пошук у напрямку факторів, які можуть вплинути на імплантацію. Доволі поширеною є теорія імунологічної нетолерантності між плодом і матір'ю.

Імунна дезадаптація як фактор ризику прееклампсії

Серед науковців доволі популярною залишається думка про те, що прееклампсію можна розглядати як стан імунологічної дезадаптації, беручи за основу напівалогенність плода для материнського організму. Але в цьому контексті можна розглядати багато ускладнень вагітності, які мають відмінну від прееклампсії природу (ЗВУР, плацентарна дисфункція, ізоімунізація тощо).

Опонуючи даній теорії, можна навести багато аргументів, наприклад те, що прееклампсія виникає тільки після 20-го тижня вагітності, а плодові антигени потрапляють у материнське русло значно раніше, резус-несумісність плоду не збільшує ризик прееклампсії (даний аргумент доволі спірний, можна припустити, що в різних патологічних процесах беруть участь різні антигени).

На захист імунної теорії можна привести дослідження A. Baksu [1] про зниження ризику виникнення прееклампсії у жінок із повторною вагітністю у 5–10 разів, ніж у першороділь. Причиною може бути недостатній розвиток толерантності імунної системи матері до плода. Більше того, існують дослідження, які підтверджують роль батька у розвитку прееклампсії у контексті експозиції антигенів батька в організмі жінки. Інвазивний цитотрофобласт у процесі плацентації експресує на своїй поверхні комбінацію з HLA-антигенів: батьківський HLA-C та материнські HLA-G і HLA-E. Материнські антигени пригнічують натуральні кілери та цитотоксичну відповідь Т-клітинної ланки, батьківський антиген постійно елімінується з поверхні трофобласта для запобігання імунним атакам матері, якщо відбувається порушення «змивання» антигена батька, відмічається підвищення ризику виникнення важкої прееклампсії [25,28]. Цікавим дослідженням,

яке ілюструє вплив присутності батьківського антигена, є визначення впливу орального сексу на подальший ризик виникнення прееклампсії [11]. У дослідженні наведено дані, які свідчать, що чим більша експозиція сім'яної рідини в травному тракті жінки, тим менший ризик виникнення прееклампсії.

Проте ми не маємо достатньо даних, які вказували б на конкретний антиген чи біологічно активний агент, який сприяє порушенню імплантації. Науковий пошук ведеться у напрямку дослідження балансу імунних факторів Th1-Th2 [2]. Продукція цитокінів (TNF, IL-6) клітинами хелперної ланки впливає на материнські ендотеліальні клітини, спричиняючи їх дисфункцію, що, у свою чергу, призводить до підвищення проникності клітинної стінки, протеїнурії та АГ. Вплив цитокінів потребує більш детального дослідження, оскільки при намаганні вплинути цими факторами на культуру клітин ендотелію, виділену із пуповинної вени [5], відмічається тільки вивільнення прокоагулянтів судинозвужувальних факторів та мітогенів, без видимих морфологічних змін.

Вищенаведені дані вказують на те, що прееклампсію потрібно розглядати як мультифакторну патологію, морфологічною основою якої є порушення імплантації трофобласта, а факторів, що обумовлюють порушення імплантації, безліч, і вичленити із цього переліку провідний наразі неможливо.

Плацентажія та плацентарне ложе

Плацентажія людини — унікальний процес у людському організмі, який поєднує у собі імунну, метаболічну, гемодинамічну та молекулярну взаємодію між материнським організмом та плодом. Під час плацентажії відбуваються судинні зміни, пов'язані з децидуалізацією материнських тканин у відповідь на інвазію трофобласта. Ці зміни відбуваються послідовно — спочатку ендометрій, а потім міометрій, а саме його внутрішня частина, яку ще називають зоною з'єднання (ЗЗ). Зона з'єднання — це внутрішня третина міометрія, яка разом з ендометрієм формує ендометріально-міометральну частину фетоплацентарного інтерфейсу. Діксон та Робертс (1958) назвали цю структуру плацентарним ложем [14]. Зрозуміло, що анатомічної різниці між плацентарним ложем і навколишніми тканинами матки немає, поняття умовне і було введено для зручного позначення материнської частини фетоплацентарного кровообігу.

Морфологічні особливості міометральної зони з'єднання

Зона з'єднання міометрія має набагато більше спільного з ендометрієм, ніж із зовнішнім міометрієм. На це вказує, передусім, спільне ембріологічне походження з парамезонефротичної протоки. Зовнішній міометрій не парамезонефротичний [19,24]. Ідея того, що ЗЗ являє собою окрему структуру в міометрії, не нова. У 1898 р. Вертом і Груздевим те, що зараз називається ЗЗ, було названо «археіометрієм» [30]. Попри те, що сама концепція висунута давно, тільки з появою УЗД високої роздільної здатності та МРТ було доведено, що внутрішній шар міометрія є відмінною структурою, не тільки через інше ембріональне походження, але і з точки зору його спеціалізованих функцій [19,24]. МРТ ЗЗ має вигляд лінії низької інтенсивності, яка затиснута між зовнішнім міометрієм і циклічним ендометрієм [18]. Зона з'єднання суттєво відрізняється у різних жінок і залежить від гормонального фону (менархе, менопауза, фаза менструального циклу, використання оральних контрацептивів). Ці відмінності дуже ускладнюють систематизацію зональної анатомії матки на МРТ [9,23]. Спершу вважалось, що ЗЗ може відповідати *stratum basale* ендометрія [15], проте цей тезис був швидко відкинутий. Згодом ЗЗ вважали судинним шаром міометрія, який внаслідок підсиленої перфузії візуалізувався на МРТ, але і це було відкинуто після дослідження Scout і співавт. [29], у якому на МРТ досліджували видалені матки, і там теж добре візуалізувалась ЗЗ. Тільки 10 років тому після проведеного морфометричного та імуногістохімічного аналізу наука отримала відповіді про структуру ЗЗ. Було виявлено, що ЗЗ складається з нормальних міоцитів, проте з більшим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, ніж у міоцитах зовнішнього шару міометрія. Також на імуногістохімічному аналізі ЗЗ інтенсивно зафарбовувався ендотеліальний маркер судин CD31, що свідчить або про більшу васкуляризацію, або про більш високий рівень активації ендотелію. За допомогою того самого методу було визначено, що міоцити ЗЗ експресують рецептори до естрогену та прогестерону «в унісон» з ендометрієм, що обумовлює циклічні зміни товщини ЗЗ [27,31].

Зона з'єднання та імплантація

Ініціація імплантації розпочинається із набуття ендометрієм адгезивних властивостей,

яке забезпечує адгезію та імплантацію бластоцисти. Цей процес має назву «вікно імплантації». Після імплантації розпочинається процес децидуалізації ендометрія, який включає трансформацію стромального ендометрія в спеціалізовані децидуальні клітини, активацію маткових натуральних кілерів (uNK) та макрофагів, зміни в клітинах міометрія та вже згадане раніше ремоделювання судин [13].

Вагому роль в імплантації та децидуалізації відіграють uNK, вони виступають ключовими регуляторами ангиогенезу в децидуальній тканині. Регуляція ангиогенезу відбувається шляхом виділення uNK ангиогенних факторів, мітогенів ендотеліальних клітин і різноманітних хемокінів. Саме завдяки цим взаємодіям відбувається координація трофобласта в контексті ремоделювання спіральних судин.

Децидуальні клітини, в свою чергу, теж проявляють синтетичну активність та починають експресувати різноманітні цитокіни та хемокіни, найбільш помітним з них виступає IL-15, який стимулює перетворення інертних NK в активні uNK [20]. Крім того, рівень експресії IL-15 та кількість uNK корелюють з субендометріальним судинним наповненням під час лютеїнової фази циклу [17].

Унікальні МР-зображення, які були отримані випадково під час циклу зачаття, показали появу маси з низькою інтенсивністю, яка розташована в 33 на 7-й день після овуляції, імовірно, у зоні імплантації [17], що може свідчити про потребу в адекватній перфузії ендометрія для імплантації.

Цікаво, що при позаматковій вагітності ніяких змін на рівні 33 не спостерігається [17].

Дефектна глибока плацентація

Дослідження цього питання почалися ще в 50-х роках ХХ ст. Boyd та Hamilton у своїй монументальній роботі [4] описали, що функціональний зв'язок між спіральними артеріями та простором навколо ворсин трофобласта збільшується в останні три місяці вагітності за рахунок фактичного збільшення калібру судин і зменшення морфологічної присутності цитотрофобласта.

Деяко пізніше Browne та Veall [10] провели дослідження фетоплацентарного кровообігу у вагітних з прееклампсією і виявили значне зниження кровообігу, прямо пропорційне важкості стану вагітної.

Спостереження за вищеперерахованими дослідженнями надихнули Dixon та Robertson

[14] і Renaer та Brosens [26] на розробку методів біопсії плацентарного ложа для уточнення патоморфології спіральних артерій на пізніх термінах вагітності у жінок з прееклампсією. У ході дослідження стало зрозуміло, що плацентарне ложе, а особливо децидуальна оболонка і міометрій, контролюють формування матково-плацентарних артерій. Дане дослідження було розкритиковане Hamilton. Основною тезою Hamilton було те, що неможливо «впіймати» момент переходу фізіологічних змін у патологічні, що обумовлює високий рівень похибки даного дослідження.

Дослідження морфології плацентарного ложа продовжувались з перемінним успіхом, поки Brosens і співавт. [8] не зібрали серію гістологічних зразків із маток з невиділеним послідом, видалених під час кесарського розтину у жінок з прееклампсією та у жінок з нормальним перебігом вагітності, що дозволило простежити хід матково-плацентарних артерій від міометрія, через децидуальну оболонку та базальну мембрану, до міжворсинчастого простору плаценти. Цими зразками вони змогли проілюструвати, що при нормальній вагітності ремоделювання відбувається від кінця спіральних артерій до радіальних артерій у міометрії. Глибока плацентація включає в себе ремоделювання близько 90% матково-плацентарних артерій, що і забезпечує адекватне кровопостачання плода.

При прееклампсії фізіологічні зміни у спіральних судинах були відсутні, оскільки міграція трофобласта не поширилась за межі децидуоміометрального з'єднання. Як наслідок — спіральні артерії зберігають свої м'язові та еластичні тканини, залишаються вазореактивними і більш вузькими в діаметрі, ніж нормальні матково-плацентарні артерії (200 нм і 500 нм відповідно).

Роль патології міометрія у дефектній глибокій імплантації

Незрозумілими залишаються основні механізми дефектної імплантації, але все більше даних різноманітних досліджень свідчать, що порушення глибокої плацентації пов'язане з аномаліями міометрія. Поза вагітністю міометрій — це вузькоспеціалізована гормон-залежна структура, яка зазнає змін із віком та руйнується при такій патології, як ендометріоз та аденоміоз.

Дефектна глибока плацентація може бути викликана структурними змінами міометрія

внаслідок ендометріозу/аденоміозу. На відміну від ендометрія, міометрій не є легкодоступним для біохімічних і молекулярних досліджень, але його структура і функції можуть бути оцінені за допомогою ультразвуку високої роздільної здатності та МРТ. Таким чином, оцінка стану міометрія при прегравідарній підготовці може бути корисною для виділення груп ризику з можливим дефектом глибокої імплантації [6].

Обговорення

Материнська та перинатальна смертність — саме ці два фактори найточніше характеризують преєклампсію як вкрай важку патологію, що часто зустрічається в акушерській практиці. Вже не одне століття преєклампсія зберігає статус нерозпізнаної та загадкової патології і стимулює вчених досліджувати цю патологію все більше і більше. Багато різноманітних гіпотез і теорій було висунуто, проте єдине, про що можна говорити з впевненістю, то це про морфологічний субстрат преєклампсії. Безумовно, велике значення мають різноманітні порушення співвідношення біологічно активних агентів та імунних клітин, але виділити якийсь специфічний фактор станом на сьогодні неможливо.

Тому в даному огляді розглядається етіопатогенез преєклампсії у контексті синергічності патологічних змін на морфологічному та на молекулярному рівнях. Взаємозалежність цих змін і їх непослідовність та незрозумілість причинно-наслідкових зв'язків обумовлює складність розуміння етіології преєклампсії. Попри виявлення морфологічного субстрату важким для розуміння та маловивченим залишається вплив тих чи інших факторів на імплантацію та ремоделювання судин матки.

Багато досліджень вказують на порушення ангиогенних (VEGF, PlGF) та антиангиогенних факторів (sFlt-1) [12,16,21,22], що має безпосередній вплив на ремоделювання спіральних судин, не можна також забувати про імовірну роль плода у виникненні преєклампсії, а саме продукцію плодом NSE (нейроспецифічної енолази — гліколітичного ферменту, що виділяється на пізніх стадіях нейронального диференціювання плода та початку синаптогенезу і збігається в часі з маніфестом преєклампсії — 20 тижнів вагітності) [3].

Підвищення рівнів NSE у жінок може запускати імунну реакцію, яка обумовлює ендотеліальну дисфункцію, і слугувати фактором, який сприяє виникненню клінічно вираженої преєклампсії. Звісно, станом на сьогодні, говорити про NSE як про маркер виявлення преєклампсії не доводиться, оскільки ремоделювання судин матки відбувається дещо раніше, ніж виділення плодом NSE.

Попри велику кількість факторів, як сприяють розвитку преєклампсії, єдиною видимою ілюстрацією цього процесу є порушення інвазії трофобласта у міометральну ЗЗ. Власне можливість моніторингу стану міометрія за допомогою УЗД та МРТ відіграє вагомую роль у формуванні груп ризику жінок з можливим виникненням даної патології при вагітності. Зрозуміло, що метод дещо примітивний, порівняно з моніторингом співвідношень біологічно активних речовин організму вагітної та дослідженням імунних реакцій, але завдяки простоті та відсутності високої специфічності інших методів залишається інформативним вже не одне десятиліття.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Baksu A, Taskin M, Goker N, Baksu B, Uluocak A. (2006). Plasma Homocysteine in Late Pregnancies Complicated with Preeclampsia and in Newborns. *American Journal of Perinatology*. 23(01): 31–36. doi:10.1055/s-2005-918889
2. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. (2018). The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 80(6):e13055. doi:10.1111/aji.13055
3. Bergman L, Zetterberg H, Kaihola H, Hagberg H et al. (2018). Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: Plasma concentrations of NFL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia — A nested case control study. *PLOS ONE*. 13(5): e0196025. doi:10.1371/journal.pone.0196025
4. Boyd JD, Hamilton WJ. (1970). *The human placenta*. Cambridge: Heffer and Sons.
5. Brockelsby JC, Anthony FW, Johnson IR, Baker PN. (2000). The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: a potential role in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 182(1, Pt 1): 176–183. doi:10.1016/s0002-9378(00)70510-2
6. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L et al. (2010). The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod*. 25(3): 569–574. doi:10.1093/humrep/dep474
7. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. (1977). Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol*. 84(9): 656–663. doi:10.1111/j.1471-0528.1977.tb12676.x
8. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. (1967). The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 93(2): 569–579. doi:10.1002/path.1700930218

9. Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV et al. (1991). Uterine junctional zone: correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology*.179(2): 409–413. doi:10.1148/radiology.179.2.1707545
10. Browne JCM, Veall N. (1953). The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp*.60(2): 141–147. doi:10.1111/j.1471-0528.1953.tb07668.x
11. Carin A Koelman, Audrey BC Coumans, Hans W Nijman, Ilias IN Doxiadis et al. (2000). Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? *J Reprod Immunol*. 46(2): 155–166. doi:10.1016/s0165-0378(99)00062-5
12. Dekker G, Robillard PY, Roberts C. (2011). The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol*. 89(2): 126–132. doi:10.1016/j.jri.2010.12.010
13. Dietl J, Honig A, Kammerer U, Rieger L. (2006). Natural killer cells and dendritic cells at the human feto-maternal interface: an effective cooperation? *Placenta*. 27(4–5): 341–347. doi:10.1016/j.placenta.2005.05.001
14. Dixon HG, Robertson WB. (1958). A study of the vessels of the placental bed in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp*.65(5): 803–809. doi:10.1111/j.1471-0528.1958.tb08876.x
15. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. (1983). Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*.141(6): 1119–1128. doi:10.2214/ajr.141.6.1119
16. Lamarca B. (2012). Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol*.64(4): 309–320.
17. Ledee N, Chaouat G, Serazin V, Lombroso R et al. (2008). Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity. *J Reprod Immunol*.77: 57–62.
18. Lee JK, Gersell DJ, Balfe DM, Worthington JL et al. (1985). The uterus: in vitro MR-anatomic correlation of normal and abnormal specimens. *Radiology*.157: 175–179.
19. Leyendecker G. (2000). Redefining endometriosis: endometriosis is an entity with extreme pleiomorphism. *Hum Reprod*. 15: 4–7.
20. Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, Sela H et al. (2008). Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol*.181: 1869–1876.
21. Marusic J, Prusac IK, Tomas SZ et al. (2013). Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*.26(7): 680–685.
22. Matsuzaki K, Harada M, Nishitani H, Matsuda T. (2005). Cerebral hyperperfusion in a patient with eclampsia with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Radiat Med*.23(5): 376–379.
23. McCarthy S, Scott G, Majumdar S, Shapiro B et al. (1989). Uterine junctional zone: MR study of water content and relaxation properties. *Radiology*.171: 241–243.
24. Noe M, Kunz G, Herbertz M, Mall G, Leyendecker G. (1999). The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: characterization of the endometrial-subendometrial unit. *Hum Reprod*.14: 190–197.
25. Redman CW, Sargent IL. (2010). Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 63;6: 534–543.
26. Rенаer M, Brosens I. (1963). Spiral arterioles in the decidua basalis in hypertensive complications of pregnancy. *Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol*. 63: 103–118.
27. Richards PA, Tiltman AJ. (1995). Anatomical variation of the oestrogen receptor in normal myometrium. *Virchows Arch*.427: 303–307.
28. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. (2007). Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia. *J Reprod Immunol*.76: 30–39.
29. Scoutt LM, Flynn SD, Luthringer DJ, McCauley TR, McCarthy SM. (1991). Junctional zone of the uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology*.179: 403–407.
30. Werth R, Grusdew W. (1898). Untersuchungen u ber die entwicklung und morphologie der menschlichen uterusmuskulatur. *Arch Gynakol*. 55: 325–409.
31. Wiczak HP, Janus CL, Richards CJ, Graf MJ et al. (1988). Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasound in evaluating follicular and endometrial development throughout the normal cycle. *Fertil Steril*.49: 969–972.

Відомості про авторів:

Мартич Андрій Миколайович — каф. акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Явір Владислав Сергійович — каф. акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Спічак Катерина Олегівна — каф. акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Сокол Іна Вікторівна — асистент каф. акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Говсєєв Дмитро Олександрович — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Стаття надійшла до редакції 29.07.2019 р.; прийнята до друку 12.12.2019 р.

УДК 612.015.6+613.27.612.015.31-053.2+053.6

А.О. Горобець
Вітаміни і мікроелементи
як специфічні регулятори
фізіологічних та метаболічних процесів
в організмі дітей та підлітків

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 75-92; doi 10.15574/PP.2019.80.75

For citation: Gorobets AO. (2019). Vitamins and microelements as specific regulators of physiological and metabolic processes in the body of children and adolescents. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 75-92. doi 10.15574/PP.2019.80.75

В огляді показано, що вітаміни не є джерелом енергії або пластичного матеріалу, проте відіграють надважливу роль специфічних регуляторів фізіологічних та метаболічних процесів, які лежать в основі реалізації більшості життєво важливих функцій організму, збалансованої роботи усіх його органів і систем. З іншого боку, мікро- і макроелементи є незамінними (есенційними) речовинами і включають кілька десятків сполук, які беруть участь у побудові органів, тканин, клітин та їх компонентів, підтримці іонного балансу в клітинах, обміні води, регуляції активності багатьох ферментів. Висвітлено основні причини вітамінної недостатності дитячого віку та вікова потреба вітамінів і мікроелементів у різні періоди дитинства та підліткового віку. Зроблено акцент на важливості питання щодо необхідності додаткової суплементції дітей комплексами вітамінів і мікроелементів та необхідності індивідуального підходу для вирішення проблеми в кожному окремому випадку, оскільки останнім часом стиль харчування дітей і підлітків в Україні все більше набуває рис західної дієти, враховуючи збіднення ґрунтів і, відповідно, зменшення вітамінів і мікроелементів у плодах, що на них зростають. Особливо вразливими категоріями залишаються діти перших років життя, оскільки саме в цей період відбуваються процеси дозрівання органів і тканин організму, а також підлітки, більшість яких мають спотворену харчову поведінку і порушення режиму харчування. Наведено групи дітей, для яких додаткова суплементція є обов'язковою: з анорексією, поганим апетитом і ті, які практикують дієти; із хронічними захворюваннями (муковісцидоз, запальні захворювання кишечника, печінки тощо); із сімей із несприятливим соціально-економічним середовищем, сироти/покинуті діти; ті, які перебувають у дієтологічних програмах щодо зменшення зайвої ваги; ті, які не вживають молока і молочних продуктів; діти із затримкою розвитку. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітаміни, мікроелементи, фізичні та метаболічні процеси, діти.

Vitamins and microelements as specific regulators of physiological and metabolic processes in the body of children and adolescents

A.O. Gorobets

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The review shows that vitamins are not a source of energy or plastic material, but they play an important role in specific regulators of physiological and metabolic processes that underlie the implementation of most vital functions of the body, balanced work of all its organs and systems. On the other hand, it is emphasized that micro- and macroelements are essential substances and include a several compounds involved in the construction of organs, tissues, cells and their components, the maintenance of ionic balance in cells, the regulation of the activity of many enzymes. The main causes of vitamin deficiency in childhood and the age requirement of vitamins and trace elements in different periods of childhood and adolescence are highlighted. The importance of the issue of the need for additional complementation of children with complexes of vitamins and trace elements and the need for an individual approach to solve the problem in each case is emphasized, as lately the diet of children and teenagers in Ukraine has become increasingly a feature of the Western diet, given the depletion of soils and, consequently, the reduction of vitamins and trace elements in the growing fruits. Particularly vulnerable categories are children of the first years of life, because during this period are the processes of maturation of organs and tissues of the body, as well as teenagers, most of which have distorted eating behavior and eating disorders. The groups of children for whom supplementation is mandatory are listed: with anorexia, poor appetite and those who practice dieting; with chronic diseases (cystic fibrosis, inflammatory bowel disease, liver, etc.); families with disadvantaged socio-economic background, orphans / abandoned children; those who are in diet programs to reduce weight; those who do not consume milk and dairy products; children with developmental delays.

No conflict of interest were declared by the author.

Key words: vitamins, microelements, physiological and metabolic processes, children.

Витамины и микроэлементы как специфические регуляторы физиологических и метаболіческих процессов в организме детей и подростков

А.А. Горобець

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

В обзоре показано, что витамины не являются источником энергии или пластического материала, однако играют важнейшую роль специфических регуляторов физиологических и метаболіческих процессов, которые лежат в основе реализации большинства жизненно важных функций организма, сбалансированной работы всех его органов и систем. С другой стороны, акцентировано внимание, что микро- и макроэлементы являются незаменимыми (эссенциальными) веществами и включают несколько десятков соединений, участвующих в построении органов, тканей, клеток и их компонентов, поддержке ионного баланса в клетках, регуляции активности многих ферментов. Освещены основные причины витаминной недостаточности детского возраста и возрастная потребность витаминов и микроэлементов в разные периоды детства и подросткового возраста. Сделан акцент на важности вопроса о необходимости дополнительной суплементации детей комплексами витаминов и микроэлементов и необходимости индивидуального подхода для решения проблемы в каждом отдельном случае, поскольку в последнее время стиль питания детей и подростков в Украине все больше приобретает черты западной диеты, учитывая обеднение почв и, соответственно, уменьшение витаминов и микроэлементов в растущих на них плодах. Особенно уязвимыми категориями остаются дети первых лет жизни, поскольку именно в этот период происходят процессы созревания органов и тканей организма, а также подростки, большинство которых имеют искаженное пищевое поведение и нарушение режима питания. Представлены группы детей, для которых дополнительная суплементация является обязательной: с анорексией, плохим аппетитом и те, которые практикуют диеты; с хроническими заболеваниями (муковісцидоз, воспалительные заболевания кишечника, печени и др.); из семей с неблагоприятной социально-экономической средой, сироты/брошенные дети; находящиеся на диетологических программах по уменьшению лишнего веса; не употребляющие молока и молочных продуктов; дети с задержкой развития. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: витамины, микроэлементы, физиологические и метаболіческие процессы, дети.

Вітаміни — низькомолекулярні органічні сполуки з високою біологічною активністю, необхідні для нормальної життєдіяльності людини. Ці сполуки складаються з вуглецю, водню, кисню, азоту, сірки, фосфору та інших хімічних елементів, не синтезуються (або синтезуються у вкрай низьких кількостях) в організмі і надходять до нього з їжею [2, 9, 14, 16].

Неможливо переоцінити значущість вітамінів для підтримання здоров'я дітей та підлітків. На відміну від макронутрієнтів (білків, жирів і вуглеводів), вітаміни не є джерелом енергії або пластичного матеріалу, проте відіграють надважливу роль специфічних регуляторів фізіологічних та метаболічних процесів, які лежать в основі реалізації більшості життєво важливих функцій організму, збалансованої роботи усіх його органів і систем. Так, зокрема, вітаміни необхідні для забезпечення ростових процесів, підтримання нормального кровотворення і статевої функції, адекватного функціонування нервової, серцево-судинної і травної систем, ендокринних залоз, а також для підтримання зору і нормальних властивостей шкіри. Вітамінам належить виключно важлива роль у забезпеченні адекватної імунної відповіді; функціонуванні систем метаболізму ксенобіотиків, формуванні антиоксидантного потенціалу організму, а, отже, підтриманні стійкості людини до різноманітних інфекцій, отрут, радіоактивного випромінювання та інших несприятливих зовнішніх факторів. Доведена також здатність деяких вітамінів, зокрема А, В, Е і С, зменшувати ризик розвитку злоякісних новоутворень у людини [3, 4, 9].

В основі високої біологічної активності вітамінів лежить їх участь у побудові ферментних систем в якості, так званих, коферментів (низькомолекулярних небілкових речовин, що утворюють комплекс із білковою частиною ферментів і безпосередньо здійснюють хімічні реакції, які каталізуються цим ферментом; при цьому білковий фрагмент ферментів відповідає за високу специфічність їх дії). Ця функція властива практично усім водорозчинним вітамінам, а також жиророзчинному вітаміну К. Іншою важливою функцією вітамінів є їх участь у побудові та функціонуванні клітинних мембран і мембран органел, що характерно усім жиророзчинним вітамінам [5, 11, 14].

Враховуючи високі потреби молодого організму, що постійно зростає і розвивається, у вітамінах, за неадекватного їх надходження, порушеного всмоктування чи функціонування в

організмі, у дітей виникає вітамінна недостатність. Залежно від глибини і тяжкості вітамінної недостатності виділяють три її форми: авітаміноз, гіповітаміноз і субнормальну забезпеченість вітамінами (яку також називають маргінальною або біохімічною формою вітамінної недостатності).

Під терміном «авітаміноз» розуміють патологічний стан практично повного виснаження вітамінних ресурсів організму, що супроводжується виникненням симптомокомплексу, характерного і специфічного для дефіциту того чи іншого вітаміну (наприклад, цинги чи пелагри). Під терміном «гіповітаміноз» розуміють стан різкого (проте не повного) зниження запасів вітаміну в організмі, що викликає низку переважно мало специфічних і не різко виражених клінічних симптомів, часто загальних для різних видів гіповітамінозів (як от зниження апетиту, працездатності, швидка втомлюваність тощо), а також деяких більш специфічних мікросимптомів. Субнормальна забезпеченість вітамінами є доклінічною стадією дефіциту вітамінів, що виявляється переважно порушенням метаболічних та фізіологічних реакцій, у яких бере участь цей вітамін, а також окремими специфічними мікросимптомами [12].

Основні причини вітамінної недостатності дитячого віку:

I. Аліментарна недостатність:

1. Нераціональне харчування, що зумовлює дефіцит вітамінів у раціонах харчування вагітних та матерів, які годують груддю, що, відповідно, призводить до зниження запасів вітамінів в організмі новонародженого та зменшення їх рівня в молоці.

2. Нераціональне штучне вигодовування з переважним використанням кефіру, коров'ячого молока, неадаптованих сумішей для дитячого харчування.

3. Кількісні та якісні порушення введення прикормів.

4. Низький вміст вітамінів у добових раціонах харчування дітей дошкільного і шкільного віку, обумовлений нераціональним раціоном і обмеженим споживанням продуктів — джерел вітамінів.

5. Втрати і руйнування вітамінів у процесі технологічної переробки продуктів харчування, їх тривалого і неправильного зберігання та нераціональної кулінарної обробки.

6. Дія антивітамінних факторів, які містяться в продуктах харчування.

7. Наявність вітамінів у продуктах у погано засвоюваній формі. Розбалансування хімічного

складу раціону і порушення оптимальних співвідношень між вітамінами та іншими нутрієнтами, а також між окремими вітамінами.

8. Харчові збочення і релігійні заборони щодо низки продуктів у певних національних груп.

9. Анорексія, у тому числі *anorexia nervosa*.

II. Порушення нормального кишкового мікробіоценозу, особливо тих біотопів, що відповідають за синтез вітамінів:

1. Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

2. Нераціональна медикаментозна терапія.

III. Порушення засвоєння та обміну вітамінів:

1. Порушення всмоктування вітамінів у ШКТ:

A) захворювання шлунка;

B) захворювання кишечника;

C) захворювання гепатобіліарної системи;

D) конкуренція з абсорбцією інших нутрієнтів і вітамінів;

E) вроджені дефекти і/або незрілість транспортних і ферментних механізмів абсорбції вітамінів.

2. Утилізація вітамінів, що надходять з їжею, в кишечнику паразитами або патогенною кишковою мікрофлорою.

3. Порушення нормального метаболізму вітамінів і утворення їх біологічно активних форм:

A) спадкові дефекти;

B) недоношеність;

C) набуті захворювання, дія інфекційних агентів.

4. Порушення утворення транспортних форм вітамінів:

A) спадкові;

B) наслідок незрілості метаболічних процесів (недоношеність тощо);

C) набуті.

5. Антивітамінні ефекти лікарських засобів та інших ксенобіотиків.

IV. Підвищені потреби у вітамінах:

1. Періоди особливо інтенсивного росту.

2. Особливі кліматичні умови.

3. Інтенсивні фізичні навантаження.

4. Високі нервово-психічні навантаження, стрес.

5. Інфекційні захворювання, інтоксикація.

6. Вплив несприятливих екологічних факторів (радіонукліди, пестициди, важкі метали тощо).

7. Захворювання внутрішніх органів і залоз внутрішньої секреції.

8. Підвищена екскреція вітамінів (захворювання нирок тощо).

Класичні авітамінози у наш час зустрічаються вкрай рідко і переважно зумовлені глибокими

порушеннями всмоктування нутрієнтів, у тому числі вітамінів, при синдромі мальабсорбції (у дітей раннього віку найчастіше спричинені целиацією, ферментопатіями, алергічною ентеропатією, а в дітей старшого віку — хронічними ентеритами, резекцією тонкого кишечника), гепатобіліарній патології, різноманітних спадкових порушеннях (вітамін D-резистентний рахіт, недостатність вітаміну E при абеталіпопротеїнемії, фолатзалежна мегалобластна анемія, зумовлена вродженим порушенням всмоктування фолатів у тонкому кишечнику). Значно більш поширеними є гіповітамінози в дітей унаслідок порушення кишкового всмоктування, гепатобіліарних порушень, за тривалого парентерального харчування, глибоких і тривалих порушеннях принципів раціонального вигодовування дітей першого року життя і харчування дітей більш старшого віку, нераціональної хіміотерапії, тривалих інфекційних захворювань та інтоксикацій; у недоношених дітей, для яких характерна незрілість процесів всмоктування, транспортування і метаболізму вітамінів, а також утворення їх активних форм. У періоді новонародженості часто мають місце гіповітамінози E та, особливо, K. Нерідко в дітей зустрічається поєднання кількох вітамінів, що визначається як полігіповітаміноз [9, 12, 16].

Найпоширенішою формою вітамінної недостатності сьогодні є субнормальна забезпеченість вітамінами, можлива в практично здорових дітей різного віку. Її основні причини: нераціональне вигодовування дітей першого року життя, порушення харчування вагітних і матерів, які годують груддю, широке вживання рафінованих продуктів, позбавлених вітамінів унаслідок руйнування їх у процесі виробництва; втрати вітамінів при тривалому і нераціональних зберіганні і кулінарній обробці продуктів; гіподинамія [2, 4, 6, 8].

Попри те, що субнормальна забезпеченість вітамінами не має значних клінічних порушень, вона значно знижує стійкість дітей до впливу інфекційних і токсичних факторів; фізичну і розумову працездатність; сповільнює терміни одужання дітей з різноманітними захворюваннями, у тому числі дітей з тяжкими травмами, опіками, у постопераційних хворих, а також спричиняє часті загострення хронічної патології верхніх дихальних шляхів, ШКТ, гепатобіліарної системи. Субнормальна забезпеченість вітамінами вагітної жінки призводить до порушень розвитку плода і може бути однією з причин формування вроджених вад розвитку.

Дефіцит вітамінів у харчуванні матері, як годую груддю, призводить до зменшення їх вмісту в молоці, а, отже, до зниженого забезпечення ними дитини на природному вигодовуванні. Це, своєю чергою, знижує імунну відповідь малюка, порушує нормальний перебіг його фізіологічного і метаболічного дозрівання, процеси росту і розвитку [1,3,6,8].

Вітаміни поділяють на три групи: водорозчинні вітаміни, жиророзчинні вітаміни і вітаміноподібні сполуки. До водорозчинних вітамінів належать вітамін С і вітаміни групи В (тіамін, рибофлавін, піридоксин, ніацин, ціанокобаламін, фолієва і пантотенова кислота, біотин). Жиророзчинними є вітаміни А, D, Е і К. Вітаміноподібні сполуки включають холін, інозит, вітамін U, ліпоєву, оротову і пангамову кислоти, вітамін Р і карнітин. Нижче наведено характеристики основних вітамінів, продукти харчування, в яких вони містяться в найбільшій кількості, а також ознаки недостатності.

Водорозчинні вітаміни

Водорозчинні вітаміни, крім ціанокобаламіну, не акумулюються в організмі, тому їх концентрація в тканинах залежить від споживання. Засвоюваність із продуктів харчування зазвичай висока, обмін їх сполук між внутрішньо- і позаклітинною рідиною відбувається легко; екскретуються із сечею. Водорозчинні вітаміни беруть участь як коферменти в обміні енергії, білків, амінокислот і нуклеїнових кислот, як кофактори — у ферментативних реакціях.

Вітамін С. Основними формами вітаміну С є аскорбінова кислота і окислена форма — дегідроаскорбінова кислота. Аскорбінова кислота каталізує реакції гідроксилювання в багатьох процесах біосинтезу, включаючи гідроксилювання проліну в процесі утворення колагену. Саме тому цей вітамін є необхідним для нормального перебігу регенеративних процесів і загоєння тканин. Окрім того, вітамін регулює стійкість організму до різноманітних вірусних та бактеріальних факторів, дії отрут, підтримує адекватне кровотворення та проникність судин. Аскорбінова кислота бере участь в окисно-відновних реакціях, у процесах всмоктування заліза, обміні холестерину і гормонів кори наднирників. Потреба дітей у вітаміні залежно від віку становить 30–75 мг на добу [7]. Основним і практично єдиним харчовим джерелом вітаміну С є плоди та овочі. Найвищим є вміст аскорбінової кислоти в шипшині, чорній смородині, солодкому перці, високим — в укропі, петрушці, часнику, цвітній капусті, апельсинах,

горобині. Достатньо високим є вміст вітаміну С у білокачанній (у тому числі квашеній) капусті, яблуках, лимонах, мандаринах, черешні, шавлеві, шпинаті. Вміст вітаміну С у молоці матері, яка годую груддю, прямо залежить від його вмісту в раціоні жінки [1, 3, 5, 8, 16].

Авітаміноз аскорбінової кислоти призводить до розвитку клінічних ознак цинги. Цинга в дітей маніфестує неспокоєм, розм'якшенням кісток із набряками та псевдопаралічем ніг. Хвороба може виникнути в малюків, яких вигодовують на першому році життя коров'ячим не збагаченим молоком, або ж за позбавленого овочів і фруктів раціону. Прогресування захворювання відзначається виникненням субперіостальних крововиливів, ясневих кровотеч і петехій, гіперкератозом волосяних фолікулів та послідовним розвитком ментальних розладів. При хронічній цинзі визначається анемія, спричинена кровотечами, зниженим всмоктуванням заліза і порушенням метаболізму фолатів [2, 4, 10, 12].

У разі більш поширених сьогодні гіповітамінозів С і субклінічної забезпеченості цим вітаміном спостерігається зниження працездатності, кволість, слабкість у ногах, дратівливість, кровоточивість ясен, гінгівіт, гіпохромна анемія, зниження стійкості до інфекцій. Субклінічна забезпеченість аскорбіновою кислотою є доволі поширеним явищем в Україні і спостерігається в значній частині населення, включаючи дітей дошкільного і шкільного віку, вагітних і матерів, які годують груддю. Найважливішою причиною гіповітамінозу С є аліментарний фактор, а саме — низьке споживання овочів, фруктів, а також руйнування вітаміну в процесі кулінарної обробки продуктів [4, 9, 16].

Цингу в дітей лікують препаратами аскорбінової кислоти в добовій дозі 100–300 мг, розподілених на кілька введень (пероральних, внутрішньом'язових, внутрішньовенних або підшкірних) протягом кількох днів [4, 16].

Вітаміни групи В

Тіамін (вітамін В₁). Вітамін В₁ функціонує як кофермент у біохімічних реакціях, пов'язаних із метаболізмом вуглеводів, декарбоксілюванням α -кетокислот і пірувату, а також реакціях пентозного шляху за участю транскетолази. Тіамін бере участь у декарбоксілюванні амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом. Вітамін руйнується під час пастеризації та стерилізації молока. Добова потреба у вітаміні залежно від віку становить 0,3–1,2 мг [3, 15, 12, 15].

До найбільш багатих тіаміном продуктів належать хліб і хлібобулочні вироби з борошна

грубого помелу, крупи (особливо гречана, вівсяна, пшоняна), зернобобові (горох, квасоля, соя), печінка та інші субпродукти. Доволі високий вміст вітаміну в деяких м'ясних продуктах (свинина, телятина). Молоко, молочні продукти, плоди і овочі (за винятком зеленого горошку, картоплі та цвітної капусти) містять незначні кількості тіаміну. Надзвичайно багаті на тіамін дріжджі, що використовуються в медичній практиці як додаткове джерело вітаміну В₁ [12, 15].

Авітаміноз тіаміну трапляється в алкоголіків, описані також випадки в осіб після баріатричної операції з приводу важкого ожиріння. Дитяча форма бері-бері розвивається між 1 і 4-м місяцями життя в дітей, яких вигодовують грудним молоком матері, що мають дефіцит тіаміну (страждають на алкоголізм), у малюків із білково-енергетичною недостатністю, які перебувають на парентеральному харчуванні, а також у дітей, яких вигодовують кип'яченим молоком. У дітей превалює гостра волога форма з кардіологічною симптоматикою; до типових ознак належать анорексія, апатія, блювання, неспокій і блідість із подальшим розвитком задишки, ціанозу і смерті від серцевої недостатності. Також характерним є афонічний плач: зазовнішнім виглядом дитини видно, що вона плаче, проте будь-які звуки відсутні. Інші симптоми включають периферичну нейропатію і парестезії.

Гіповітаміноз В₁ виявляється менш виразною симптоматикою з боку нервової системи (головний біль, дратівливість, периферичні поліневрити), серцево-судинної системи (тахікардія, задишка, кардіалгії) та органів травлення (зниження апетиту, біль у животі, нудота, закрепи). Найпоширенішими причинами гіповітамінозу в нашій країні є мальабсорбція вітаміну, а також одностороннє харчування продуктами переробки зерна тонкого помелу, надлишок вуглеводів у раціоні, вживання їжі з високим вмістом тіамінази (сира риба, особливо короп, оселедець, деякі морські риби і тварини) [5, 10, 12].

Слід зазначити, що висока інтенсивність процесу навчання, пов'язана з високим функціональним навантаженням нервової системи дитини, потребує забезпечення організму вищими кількостями тіаміну для адекватних процесів метаболізму в нервовій тканині. Недостатнє забезпечення дітей і підлітків тіаміном призводить до зниження ефективності навчання, виникнення швидкої втоми й астеничних станів [10, 12].

За критично важкого стану бері-бері тіамін призначають парентерально (довенно або внутрішньом'язово) у добовій дозі 10–25 мг. Якщо стан не критичний, тіамін призначають перорально в добовій дозі 10–50 мг протягом 2 тижнів, надалі — по 5–10 мг протягом 1 місяця [4, 16].

Рибофлавін (вітамін В₂). Рибофлавін необхідний для підтримання нормальних властивостей шкіри, слизових оболонок ротової порожнини і статевих органів, забезпечення зору і кровотворення. Вітамін є основним компонентом коферментів найважливіших окисно-відновних ферментних систем — так званих флавопротеїдів, що забезпечують окислення харчових субстратів. При цьому утворюється АТФ, яка акумулює енергію, що може бути використана в реалізації низки фізіологічних функцій організму. Поряд із цим рибофлавін бере участь у побудові зорового пурпуру, екрануючи очі від надмірної дії ультрафіолетового випромінювання [3, 6, 9, 12].

Добова потреба в рибофлавіні залежно від віку коливається в межах 0,4–1,5 мг [7]. Найвищим є вміст рибофлавіну в печінці, сушених грибах, дріжджах, молоці і молочних продуктах (особливо твердий і м'який сир), яйцях. Багаті на рибофлавін також яловичина, телятина, м'ясо птиці, деякі види риб, зернобобові і деякі види круп (гречана, вівсяна) [12, 13].

Арибофлавіноз характеризується ангулярним стоматитом, глоситом, хейлозом, себорейним дерматитом навколо носа і рота, а також очними симптомами, що включають зниження сльозовиділення, фотофобію, васкуляризацію рогівки й формування катаракт. У тяжких випадках можливий розвиток орогенітального синдрому зі значним ураженням слизової оболонки анального отвору і зовнішніх статевих органів. Субклінічний дефіцит рибофлавіну виявлений у пацієнтів із діабетом, дітей із сімей з низьким соціально-економічним статусом, хронічними захворюваннями серця, а також у малюків, які отримували тривалу фототерапію з приводу гіпербілірубінемії. Іншими причинами субнормальної забезпеченості вітаміном є хронічна патологія ШКТ, різке зниження споживання молока і молочних продуктів, застосування ліків — антагоністів рибофлавіну (акрихін та його похідні) [2, 10, 12, 16].

Лікувальна добова доза становить 2,5–10 мг, розподілених на кілька застосувань [4, 16].

Ніацин (вітамін РР). Основними сполуками ніацину є нікотинава кислота і нікотинамід

(ніацинамід). Нікотинамід, головна форма вітаміну, функціонує як компонент коферментів нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) та аденіндинуклеотидфосфату (НАДФ). Ніацин бере участь у багатьох обмінних процесах, включаючи синтез жирів, внутрішньоклітинне дихання і гліколіз [6, 9,12,14].

Встановлюючи потреби в ніацині, необхідно враховувати вміст триптофану в харчуванні дитини, оскільки триптофан перетворюється на ніацин. Ніацин стабільний у продуктах харчування і добре витримує нагрівання та зберігання. Близько 70% загальної кількості еквівалентів ніацину грудного молока отримуються саме з триптофану [12, 13].

Добові потреби дітей у ніацині становлять від 5 мг ніацинових еквівалентів (НЕ) у дітей перших місяців життя до 17 мг НЕ — у дітей віком 14–17 років; 1 мг еквівалента ніацину відповідає 1 мг ніацину або 60 мг амінокислоти триптофану [7].

Найбагатше джерело ніацину — крупи (особливо гречана і рисова), хліб грубого помелу, бобові, м'ясо, печінка, нирки, риба, дріжджі, сушені гриби. Попри невисокий вміст ніацину у молоці, воно багате на триптофан, тому є потенційним джерелом вітаміну РР [12, 15].

Тяжка форма недостатності вітаміну РР перебігає у вигляді пелагри — патології, що характеризується ураженням ШКТ, шкіри і нервово-психічної сфери. Класичною є тріада симптомів (3 «Д»): дерматит, діарея, деменція. Діарея виявляється випорожненнями рідкої консистенції, проте не частими (1–2 рази на добу), дерматит — симетричною еритемою на відкритих ділянках тіла (особливо часто — на обличчі і кистях рук), деменція — енцефалопатією, психотичними реакціями, галюцинаціями. Легкі форми недостатності ніацину виявляються дратівливістю, змінами чутливості шкіри, порушеннями з боку ШКТ [2, 10, 13].

Основна причина недостатності ніацину в сучасних умовах — хронічні захворювання ШКТ, що зумовлюють порушення всмоктування вітаміну, а також нераціональне харчування дітей та підлітків. Деколи недостатність вітаміну РР виникає на тлі лікування препаратами гідразидів ізонікотинової кислоти, а також циклосерином, які є антагоністами піридоксину, що є необхідним для перетворення триптофану в ніацин. Описані випадки розвитку пелагри у дітей з одностороннім харчуванням із використанням кукурудзи як основного продукту раціону, в якій ніацин міститься у зв'язаній

ній мало засвоюваній формі. Низький вміст ніацину в кукурудзі поєднується з низьким вмістом в її білках триптофану, що, як зазначалося, є важливим джерелом ніацину [12].

Лікувальна добова доза при пелагрії становить 50–100 мг ніацину, розподілених на 3 застосування [4].

Піридоксин (вітамін В₆). До вітаміну В₆ належать три природні піридини: піридоксин (піридоксол), піридоксаль і піридоксамін. Фосфати останніх двох піридинів метаболічно та функціонально пов'язані і конвертуються в печінці в коферментну форму піридоксальфосфат. Метаболічні функції вітаміну В₆ охоплюють реакції взаємоперетворення амінокислот, утворення серотоніну та ніацину з триптофану, метаболічні реакції в головному мозку, обмін вуглеводів, розвиток імунної системи, а також біосинтез гема-і простагландинів. Піридоксаль і піридоксамін руйнуються під час нагрівання (втрати вітаміну за теплової обробки становлять 20–35%); термічна обробка спричиняє дефіцит вітаміну В₆ і судоми в малюків, яких вигодовують сумішами, отриманими з порушеннями в процесі виробництва. Козяче молоко містить недостатні кількості вітаміну В₆ [6, 8, 12,14].

Добова потреба дитячого населення в піридоксині становить 0,4–1,5 мг залежно від віку [7]. Потреби дітей, які отримують ізоніазид або пеніциламін, у вітаміні можуть бути вищими, оскільки ці препарати зв'язують вітамін. Піридоксин є доволі поширеним у продуктах харчування. Його вміст є найвищим у пшеничному борошні, пшоні, курячій печінці, м'ясі, деяких видах риби, картоплі, моркві, капусти [3, 9, 15].

Аліментарний дефіцит вітаміну В₆ або порушення його всмоктування в дітей призводить до розвитку гіпохромної мікроцитарної анемії, блювання, діареї, порушення розвитку, в'ялості, підвищеної збудливості та судом, периферичних поліневритів, уражень шкірних покривів і слизових оболонок (себорейний дерматит, ангулярний стоматит, хейлоз, кон'юнктивіт, глосит). Окрім патологічних станів, пов'язаних із порушенням всмоктування піридоксину, іншими причинами дефіциту можуть бути тривале застосування протитуберкульозних препаратів і циклосерину, які взаємодіють із вітаміном, перетворюючи його на неактивну форму, а також спадкові дефекти функціонування В₆-залежних ферментів, які лежать в основі спадкових захворювань (гомоцистинурії, цистатіонінурії, спадкової ксантуренурії —

синдромі Кнаппа—Кромвера, піридоксинзалежного судомного синдрому і піридоксинзалежної анемії) [9, 12, 16].

Вітамін В₆ є доволі нетиповим водорозчинним вітаміном, оскільки лише вкрай високі його дози (≥ 500 мг на добу) можуть спричинити розвиток сенсорної нейропатії.

При судомному синдромі дітям грудного і старшого віку рекомендують піридоксин у початковій добовій дозі 50–100 мг перорально, довенно, внутрішньом'язово або підшкірно. Лікувальна добова доза за вітамінної недостатності, зумовленої застосуванням лікарських препаратів, становить 10–50 мг, профілактична — 1–2 мг/кг. За аліментарного дефіциту дітям призначають вітамін у добовій дозі 5–25 мг протягом тижня, надалі — піридоксин у складі мультивітамінного комплексу в добовій дозі 1,5–2,5 мг [4, 16].

Вітамін В₁₂. Вітамін В₁₂ є одним із вітамінів із найскладнішою молекулярною будовою, який складається з коринового кільця, що містить атом кобальту (подібно до заліза в гемоглобіні). Іон кобальту знаходиться в активному центрі кільця і слугує ділянкою для прикріплення алкільних груп у процесі їх переміщення. Вітамін бере участь у передаванні одновуглецевих фрагментів і тісно пов'язаний з функціонуванням і взаємоперетворенням фолатів. Вітамін В₁₂ є вкрай важливим для забезпечення нормального обміну жирів і вуглеводів, продукції енергії, біосинтезу білка та нуклеїнових кислот [6, 9, 12, 14].

На противагу іншим водорозчинним вітамінам, процес всмоктування вітаміну В₁₂ є комплексним і включає відщеплення вітаміну від отриманого з їжею білка і зв'язування його з глікопротеїном — *внутрішнім фактором*, що секретується слизовою оболонкою шлунка (парієтальними клітинами). Комплекс кобальт-внутрішній фактор ефективно всмоктується в дистальній частині клубової кишки.

Після всмоктування вітамін В₁₂ потрапляє до системи ворітної вени і транспортується у зв'язаному стані зі специфічним протеїном — транскобаламіном II. Його значні запаси в печінці є також нетиповими як для водорозчинного вітаміну. Ефективна ентерогепатична циркуляція захищає від розвитку дефіциту на місяці і роки. Харчовими джерелами вітаміну є виключно продукти тваринного походження. У рослинних продуктах його практично немає. Особливо високий вміст вітаміну В₁₂ у печінці, нирках, м'ясі, деяких видах риб, яєчному жов-

тку, сирі, морепродуктах. На відміну від інших вітамінів групи В, вітаміну В₁₂ практично немає в пекарських і пивних дріжджах [2, 12, 13, 15].

Вікові добові потреби у вітаміні В₁₂ становлять 0,5–2,0 мкг [7]. Особи, які дотримуються суворого вегетаріанства, повинні вживати добавки вітаміну В₁₂.

Дефіцит вітаміну В₁₂ у дітей зустрічається рідко. Ранні діагностика та лікування цієї патології в дитинстві є вкрай важливими через небезпеку розвитку необоротних неврологічних порушень. Більшість випадків захворювання в дитинстві пов'язані з порушеннями всмоктування. Такі стани включають вроджену перніціозну анемію (за якої відсутній внутрішній фактор), ювенільну перніціозну анемію (аутоімунну) і порушення пов'язаного з транскобаламіном II транспорту. Резекція шлунка або кишечника, синдром надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику також спричиняють розвиток недостатності вітаміну В₁₂. Діти, яких вигодовують виключно материнським молоком, отримують задовільні кількості вітаміну В₁₂, якщо мати не є суворою вегетаріанкою і не отримує додаткової суплементції вітаміном [2, 8, 12].

Зниження сироваткових рівнів вітаміну В₁₂ та поява гіперсегментованих нейтрофілів і макроцитів (важко відрізнити від дефіциту фолатів) є ранніми клінічними ознаками недостатності. Дефіцит вітаміну В₁₂ також зумовлює розвиток неврологічної симптоматики, включаючи депресію, периферичну нейропатію, ознаки ураження задніх рогів спинного мозку, деменцію й можливу кому. У пацієнтів із дефіцитом вітаміну В₁₂ визначається підвищений рівень метилмалонової кислоти в сечі. Більшість випадків недостатності вітаміну В₁₂ у грудному та дитячому віці не пов'язані з аліментарним дефіцитом і потребують позитивного лікування [12, 16].

За аліментарного дефіциту вітамін призначають перорально у дозі 25–250 мкг на тиждень або у дозі 500 мкг 1 раз на тиждень у формі інтраназального гелю. За анемії пероральне застосування вітаміну не рекомендують через низький ступінь усмоктування, а довенну інфузію — через швидке виведення препарату; вітамін вводять внутрішньом'язово або ж глибоко під шкіру. За очевидних неврологічних розладів у немовлят і дітей грудного віку препарат вводять у добовій дозі 1000 мкг протягом щонайменше 2 тижнів, надалі призначають підтримувальну дозу — 50–100 мкг на місяць

або 100 мкг на добу протягом 6–7 днів. За позитивної клінічної динаміки призначають 100 мкг препарату через день протягом 7 днів; потім препарат вводять кожні 3–4 дні протягом 2–3 тижнів, надалі — у дозі 100 мкг на місяць упродовж життя. За потреби можливе одночасне призначення препарату фолієвої кислоти (1 мг на добу протягом місяця). У періоді гематологічної ремісії за відсутності явних неврологічних розладів препарат можна вводити у формі інтраназального гелю в дозі 500 мкг на тиждень [4, 16].

Фолієва кислота (вітамін В₉). Біологічна роль і молекулярні механізми дії фолієвої кислоти дуже подібні до ролі і механізму дії вітаміну В₁₂. Фолієва кислота, як і вітамін В₁₂, необхідна для нормального кровотворення і побудови коферментів, які каталізують синтез нуклеїнових кислот і перетворення метіоніну. Фолієва кислота особливо важлива для процесів росту і розвитку, які характеризуються високою швидкістю синтезу білка і нуклеїнових кислот, а також (разом із вітаміном В₁₂) для попередження ожиріння печінки. Фолати значно термолабільні. Теплова стерилізація молочної суміші в процесі її приготування в домашніх умовах може знизити їх кількість удвічі. Втрати фолієвої кислоти збільшуються в разі подрібнення продуктів та їх тривалого відварювання у воді (втрата фолацину може сягати 80–90% вихідного рівня вітаміну в продукті) [6, 9, 12, 14].

Добова потреба у фолієвій кислоті зростає з віком від 25 мкг у новонароджених і дітей перших місяців життя до 400 мкг у дітей пубертатного віку [7].

Харчовими джерелами фолієвої кислоти є хліб із борошна грубого помелу, гречана і вівсяна крупи, пшоно, квасоля, цвітна капуста, зелена цибуля, листові овочі, печінка, м'який і твердий сир. Згущене молоко та козяче молоко містять мало фолатів [5, 12, 13].

Недостатність фолієвої кислоти супроводжується розвитком мегалобластної гіперхромної анемії. Поряд із порушенням синтезу еритроцитів змінюються білий і мегакаріоцитарний ростки з розвитком лейкоцито- і тромбоцитопенії. Іншими патологічними виявами є порушення з боку ШКТ у вигляді стоматиту, гастриту, ентериту. Дефіцит фолієвої кислоти під час вагітності є однією з важливих причин розвитку анемії вагітних і може лежати в основі тяжких вроджених уражень нервової системи плода (аненцефалія, *spinabifida* тощо).

Профілактика таких порушень може бути успішною за умови призначення 200–400 мкг фолієвої кислоти в передконцепційний період або протягом перших місяців вагітності [2, 4, 12, 13].

Недостатність фолацину є доволі поширеним явищем і найчастіше виявляється у недоношених дітей, вагітних жінок і матерів, які годують груддю. Однією з основних причин є аліментарний фактор, пов'язаний з обмеженістю харчових джерел фолієвої кислоти та її швидким руйнуванням у процесі кулінарної обробки. Причинами більш тяжких форм дефіциту можуть бути нераціональна терапія сульфамідами, що блокують синтез вітаміну кишковою мікрофлорою, протисудомними препаратами, які прискорюють катаболізм фолієвої кислоти в організмі, а також хронічні ентерити, що супроводжуються синдромом мальабсорбції [8, 12, 16].

За вітамінної недостатності дітям грудного віку призначають фолієву кислоту в добовій дозі 50 мкг, дітям віком від 1 до 10 років — у початкової дозі 1 мг на добу з поступовим переходом на підтримувальну дозу — 0,1–0,4 мг на добу. Початкова доза для дітей віком від 11 років становить 1 мг на добу, підтримувальна — 0,5 мг [4, 16].

Біотин (вітамін Н). Біотин іноді називають мікрорітміном, оскільки для нормальної життєдіяльності організму його потрібно вкрай мало. Основна біологічна роль вітаміну Н пов'язана з тим, що він входить до складу ферментів, які беруть участь у метаболізмі глюкози: піруватдегідрогенази і транскетолази. Біотин сприяє утворенню жирних кислот; бере участь у метаболізмі амінокислот і вуглеводів; забезпечує нормальне функціонування потових залоз, нервової тканини, кісткового мозку, чоловічих сім'яних залоз, клітин шкіри та волосся; мінімізує симптоми дефіциту цинку [1, 3, 6, 16].

Добові потреби залежно від віку дитини становлять 5–40 мкг [7]. Багаті на біотин такі продукти: печінка, нирки, дріжджі, соя, жовтки яєць, арахіс, кукурудза, рис, вівсяна крупа, бобові, цвітна капуста, горіхи, сир [3, 6, 12].

Мікрофлора кишечника синтезує біотин у достатній для організму кількості. Дефіцит вітаміну Н в організмі може виникнути за порушень травлення, обумовлених атрофією слизової оболонки шлунка і тонкої кишки, а також у разі тривалого застосування антибіотиків і сульфамідів. Проявами гіповітамі-

нозу є сухе лущення шкіри, стомлюваність, депресія, нудота, втрата м'язових рефлексів, гладенький білий язик, дифузне випадіння волосся, гіперхолестеринемія, анемія, кон'юнктивіт, збільшення печінки. Дефіцит біотину часто виникає під час вагітності і може зумовлювати тератогенний вплив на плід [4, 12, 13].

Жиророзчинні вітаміни

Жиророзчинні вітаміни зазвичай відкладаються у вигляді запасів в організмі, тому їх недостатність, спричинена аліментарними факторами, розвивається повільніше порівняно з водорозчинними вітамінами. Засвоєння жиророзчинних вітамінів залежить від адекватного споживання жирів, нормального травлення та абсорбції. Складність процесу нормального засвоєння жиру та можливість його порушення при багатьох патологічних станах пояснює більшу поширеність дефіцитів цієї групи вітамінів [1, 3, 12].

Вітамін А (ретинол). Вітамін А включає низку близьких за структурою сполук: ретинол, дегідроретинол, ретиналь, ретинолева кислота, ефіри цих речовин та їх просторові ізомери.

Вітамін А міститься в біологічних мембранах, багато в чому впливаючи на їх функціональні якості, бере участь у метаболізмі ліпідів, глікопротеїдів, глікозаміногліканів (потрібних для побудови епітеліальних клітин сполук), амінокислот, вуглеводів, у синтезі білка в тканинах.

А-провітаміни — каротини (α -, β -, γ -ізомери), які містяться в рослинах і тваринних продуктах, перетворюються в організмі на вітамін А. Найбільш поширеним та активним є β -каротин; ферментативне розщеплення (гідроліз) однієї його молекули призводить до утворення двох молекул вітаміну А. У тваринних продуктах вітамін А міститься у вигляді ефіру — пальмітату. Метаболічні функції вітаміну А в сітківці забезпечуються ретиноломі ретиналем, в інших органах — ретинолевою кислотою [1, 12, 13, 15].

Важливими функціями вітаміну А є його участь у диференціюванні епітеліальних клітин, імуностимулююча функція (за рахунок прискорення проліферації лімфоцитів та активації фагоцитозу), участь у синтезі хондроїтинсульфатів кісткової тканини та інших видів сполучної тканини, антиоксидантна дія. Каротиноїди лютеїн, зеаксантин і кантаксантин накопичуються в сітківці і беруть участь в її функціонуванні; β -каротин, накопичуючись в яєчниках, захищає яйцеклітини від переокис-

ного окислення; лікопен має виражений тропізм до жирової тканини та ліпідів, тому чинить антиоксидантний вплив на ліпопротеїди, а також деякий антитромбогенний вплив. Велика кількість лікопену в раціоні знижує ризик раку підшлункової залози. β -каротин важливий для профілактики раку молочної залози, оскільки знижує чутливість її клітин до естрогенів [13].

Рослинний каротин та ефіри ретинолу з тваринних джерел, які потрапили до організму з продуктами харчування, вивільняють ретинол після гідролізу панкреатичними та кишковими ферментами. Необхідним етапом у процесі всмоктування є емульгування ретинолу та його ефірів. Емульгуюча система в кишечнику складається із жовчних кислот, моногліцеридів та жирних кислот. Тому всмоктування ретинолу поліпшується за одночасного його надходження з жирною їжею. На всмоктування вітаміну А впливає низка факторів: білково-ліпідний склад їжі, перетравлюваність їжі та наявність у ній окислювальних і відновних агентів, стан органів травлення (ентерогепатична циркуляція жовчних кислот, жовчовивідна функція печінки, секреторна функція підшлункової залози та тонкої кишки), гормональний статус організму. Ефіри ретинолу транспортуються хіломікронами до печінки (яка є головним депо вітаміну А в організмі), де зберігаються у формі ретинол пальмітату. Ретинол транспортується з печінки до органів-мішеней за допомогою ретинолзв'язуючого білка з вивільненням вільного ретинолу в тканини-мішені. Надалі ретинолзв'язуючий білок екскретується через нирки. При хворобах нирок зменшується екскреція ретинолзв'язуючого білка, тоді як при ураженнях паренхіми печінки або мальнутриції знижується його синтез. Негативний вплив на засвоєння каротину та вітаміну А чинять продукти згіркості жирів, зокрема перекиси, що утворюються при окисленні ненасичених жирних кислот. Процес руйнування тим інтенсивніший, чим більше нітратів міститься в продуктах. Засвоєння каротину залежить від стану ендокринної системи, особливо щитоподібної залози. Припускають, що порушення функції останньої впливає на трансформацію каротину в кишечнику [12, 13, 16].

Рекомендовані для дітей добові потреби у вітаміні А становлять 400 мкг ретинолових еквівалентів (РЕ) у дітей першого півріччя життя, 500 мкг — у дітей віком 7 місяців —

10 років і 600 мкг РЕ — у дітей від 10 років [7]. При цьому 25% добової потреби повинно забезпечуватися каротиноїдами, 75% — вітаміном А. Один РЕ відповідає 1 мкг ретинолу або 6 мкг β -каротину (або 22 мкг інших каротиноїдів); 1 мкг ретинолу відповідає 3,3 міжнародним одиницям (МО). Потреби у вітаміні А можуть зростати в разі тривалої діареї, хвороб очей, тонкої кишки, підшлункової залози, жовчовивідних шляхів, після резекції шлунка, при тривалих інфекційних захворюваннях [12, 13].

Харчові джерела вітаміну А включають печінку (яловича, куряча, свиняча, печінка тріски), риб'ячий жир, вершкове масло, вершки, тверді сири, сметана, молоко, м'який сир, курячі яйця. β -каротин міститься переважно в продуктах рослинного походження (червоно-помаранчевих овочах і плодах, зелені): моркві, обліписі, горобині, шипшині, перці солодкому, черемші, петрушці, шпинаті, шавлі, зеленій цибулі, салаті, гарбузі, поматах, абрикосах [3, 5, 6].

До дефіциту вітаміну А в організмі призводить тривале незбалансоване, переважно білкове, харчування, нестача вітаміну в їжі, особливо в зимово-весняний період. Іншими важливими факторами є тривала нестача повноцінних білків і жирів у раціоні, захворювання печінки та жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, кишечника, значна резекція тонкої кишки, синдром мальабсорбції, дефіцит вітаміну Е в їжі [4, 10, 12].

Клінічними проявами гіповітамінозу А є сухість шкіри, гіперкератоз ліктів і колін, фолікулярний гіперкератоз, вугрі, гноячкові ураження шкіри; сухість і тьмяність волосся, ламкість і посмугованість нігтів; порушення адаптації в темряві («куряча сліпота»), блефарит, ксерофтальмія, при авітамініозі — кератомаляція, перфорація рогівки та сліпота; порушення імунологічного статусу, схильність до інфекційних захворювань; підвищення ризику виникнення злоякісних захворювань [4, 5, 10, 12, 13].

Оскільки організм людини не здатний ефективно виводити надлишок вітаміну А, може виникнути гострий та хронічний гіпервітаміноз А. Найчастіше причиною є лікування препаратами вітаміну А в добових дозах понад 50 000 МО. Під час вагітності перевищення добової дози в 5 000 МО може спричинити затримку росту плода та порушення формування його сечових шляхів. Клінічні прояви гіпервітамінозу А включають гіперемію і свербіж шкіри, лущення шкіри на губах, долонях та інших місцях, себорею, випадіння волосся; біль та набряки вздовж довгих трубчастих кісток; головний біль, дра-

тивливість, збудженість, сплутаність свідомості, двоїння в очах, сонливість або безсоння; гідроцефалію, підвищення внутрішньочерепного тиску; кровотечу з ясен або виразок ротової порожнини, нудоту, блювання, діарею, гепатолієнальний синдром. Надлишок β -каротину може викликати псевдожовтяницю; підсилює дію гепатотропних отрут; порушує засвоєння інших каротиноїдів — зеаксантину й лютеїну [2, 10, 12, 13, 16].

Недостатність вітаміну А лікують призначенням 7 500–15 000 МО препарату вітаміну А на добу протягом 10 днів; для лікування дітей віком 1–8 років застосовують добові дози вітаміну А 17 500–35 000 МО протягом 10 днів; лікувальна добова доза для дітей віком від 8 років становить 100 000 МО протягом 3 днів із переходом на добову дозу 50 000 МО протягом 14 днів. Надалі призначають мультивітаміни, що містять вітамін А: дітям із малою масою доза не встановлена, дітям до 8 років — 5 000–10 000 МО на добу, від 8 років — 10 000–20 000 МО на добу щоденно [4, 16].

Вітамін Е (токоферол). Вітамін Е має вісім природних активних сполук. Найбільш активною з них є α -токоферол, який становить близько 90% усієї кількості вітаміну Е в організмі людини, а також доступний у продажу у формі ацетату або сукцинату. Вітамін Е є біологічним антиоксидантом, що інгібує процеси перекисного окислення ліпідів клітинних мембран. Він елімінує вільні радикали, що виникли в умовах зменшеної кількості молекулярного кисню і впливу окислювальних ферментів. Вітамін Е бере участь у процесах тканинного дихання та метаболізмі білків, жирів і вуглеводів. Також токоферол стимулює діяльність м'язів, сприяючи накопиченню в них глікогену та нормалізуючи обмінні процеси; підвищує стійкість еритроцитів до гемолізу; сповільнює старіння тканин організму. З кишечника всмоктується близько половини вітаміну Е, який міститься в їжі. Його абсорбція потребує наявності жирних кислот. Після всмоктування токоферол ацетат розщеплюється до вільного токоферолу, який транспортується хіломікронами через лімфатичну систему. Для найбільш повного всмоктування вітаміну необхідні жовч і секрет підшлункової залози. У разі порушення відтоку жовчі всмоктування вітаміну Е гальмується [6, 9, 12, 13].

Добова потреба у вітаміні Е становить 3–15 мг токоферолового еквіваленту (ТЕ) [7]. Вітамін Е міститься майже у всіх продуктах

харчування, але найвищий його вміст — в оліях (соевій, кукурудзяній, бавовняній, соняшниковій, оливковій, льняній), зародках пшениці та кукурудзи, в сої, гороху, вівсяних зернах, житі, пшениці, крупах (перловій, вівсяній, гречаній, кукурудзяній), квасолі, маслі вершковому, м'ясі, рибі (тріска, палтус, судак, скумбрія, оселедець), креветках, кальмарах, яйцях, молоці [9, 12, 15].

Гіповітаміноз Е виявляється повільно прогресуючою слабкістю, міалгіями і м'язовою слабкістю; порушенням статевої функції (зниження потенції в чоловіків, схильність до викиднів у жінок), розвитком ранніх гестозів вагітності. Можливим є також гемоліз еритроцитів, обумовлений порушенням стабільності їх мембран; атаксія, гіпорексія, дизартрія, гіпостезія за рахунок демієлінізації та гліозу в спинному мозку; можлива дегенерація сітківки ока внаслідок вторинного порушення обміну вітаміну А; некробіотичні зміни в гепатоцитах, каналцево-му епітелії нирок із розвитком гепатонекрозів і нефротичного синдрому. У недоношених дітей дефіцит вітаміну Е супроводжується гемолітичною анемією, порушенням зору [4, 12, 13, 16].

На тлі застосування вітаміну Е можливий розвиток гіпервітамінозу, за якого визначають тромбоцитопенію та гіпокоагуляцію, ослаблення сутінкового зору, диспепсичні явища, гіпоглікемію, слабкість, головний біль, ослаблення потенції в чоловіків, судоми [13].

Недоношеним дітям і дітям із малою масою тіла при народженні призначають 25–50 МО на добу D- α -токоферолу перорально протягом одного тижня. У разі порушення всмоктування жирів і патології печінки призначають 10–25 МО/кг водорозчинної форми вітаміну Е. При серпоподібноклітинній анемії і таласемії лікувальна доза вітаміну Е становить 450 МО і, відповідно, 750 МО на добу [4, 16].

Вітамін D. Холекальциферол (вітамін D₃) є формою вітаміну D, що синтезується у ссавців із неактивних попередників у шкірі під впливом сонячного проміння. Ергокальциферол (вітамін D₂) організм отримує з їжею. Для набуття активної форми вітаміни D₃ і D₂ проходять низку метаболічних перетворень. Вітаміни мають однакову силу впливу. Постійне носіння закритого одягу, недостатнє перебування на сонці і темний колір шкіри зменшують утворення вітаміну D у шкірі та епідермісі [4, 12, 13, 18, 19].

Вітамін D (D₂ D₃) перетворюється в печінці на кальцидіол, або 25-гідроксивітамін D (25-[ОН]-D); цей метаболіт, якому прита-

манна невисока активність, транспортується плазмозв'язуючим глобуліном до нирок, де перетворюється на найбільш активну форму — кальцитріол, або 1,25-дигідроксивітамін D(1,25-[ОН]2-D). Дія 1,25-(ОН)2-D полягає у зменшенні кількості матричної РНК (мРНК) клітин колагену кісток і збільшенні кількості мРНК, що кодує синтез вітамін-D-залежного кальційзв'язуючого білка в кишечнику (що безпосередньо забезпечує транспорт кальцію з кишечника у кров). Антирахітична дія вітаміну D вірогідно опосередкована забезпеченням необхідної концентрації кальцію та фосфору в позаклітинному просторі кісток та їх підвищеним всмоктуванням із кишечника. Вітамін D може чинити прямий анаболічний вплив на кісткову тканину. 1,25-(ОН)2-D є прямим антагоністом паратгормону щитоподібної залози і пригнічує його секрецію [12, 14].

Дефіцит вітаміну D виявляється рахітом у дітей і остеомаліцією в постпубертатному віці. Попри велику значущість недостатнього перебування на сонці та зниженого споживання вітаміну D, інші фактори, як от вживання лікарських засобів (фенобарбіталу, фенітоїну), синдром мальабсорбції, можуть підвищувати ризик розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту. У групі ризику знаходяться діти на грудному вигодовуванні, особливо ті, які мають темну пігментовану шкіру [2, 8, 12, 13].

Патофізіологія рахіту полягає в порушенні ростових процесів кісток, особливо в зоні матриксу епіфізарного хряща, який втрачає здатність до мінералізації. Некальцифікована остеїдна тканина формує рахітичні метафізи — зони нерівномірно потовщеної тканини з порушеною структурою. Під впливом тиску на ці швидше м'які, ніж ущільнені, зони, виникають чисельні кісткові деформації, а також бічні випинання або опуклості в кінцевих відділах кісток.

Клінічні прояви рахіту зазвичай маніфестують протягом перших двох років життя і стають очевидними лише за кілька місяців після збільшеного вітаміном харчування. Краніотабес зумовлений витонченням зовнішньої пластинки черепа і при пальпації імітує відчуття, які виникають при натисканні на м'ячик для гри у пінг-понг. Також пальпаторно визначають потовщення реберно-хрящових з'єднань («реброві чотки»), зап'ястків і щиколоток. Велике тім'ячко збільшене, можливе його пізнє закриття. При тяжкому рахіті можуть виникати

сколіоз і виразний лордоз. У дітей старшого віку можуть визначатися варусне та вальгусне викривлення кінцівок, а також переломи трубчастих кісток за типом зеленої гілки [2, 10, 12, 18].

Діагноз рахіту базується на даних анамнезу з характерним зниженням споживання вітаміну D і недостатнім перебуванням на сонці. Рівень сироваткового кальцію зазвичай залишається нормальним, проте може бути зниженим; рівень фосфору в сироватці знижується, активність лужної фосфатази підвищується. У разі зниження рівня сироваткового кальцію нижче 7,5 мг/дл може виникнути тетанія. Рівні 24,25-(ОН)₂-D визначити неможливо, сироваткові рівні 1,25-(ОН)₂-D зазвичай нижче 7 нг/мл, хоча можуть залишатися нормальними. Найкращий показник статусу вітаміну D — рівень 25-(ОН)-D. Типові радіографічні зміни дистальних відділів ліктьової та променевої кісток включають їх розширення, характерний вигляд увігнутих чашок істесаних контурів із нечіткістю демаркаційної лінії. Між дистальними ділянками ліктьової і променевої кісток і п'ястковими кістками визначається збільшений простір широкого неосифікованого метафазу [2, 4, 10, 12, 16].

Сироваткові рівні вітаміну D у дітей, народжених від матерів з адекватним забезпеченням організму вітаміном, залишаються нормальними щонайменше протягом двох місяців життя, проте в подальшому, у разі недостатнього перебування на сонці або відсутності додаткової суплементції вітаміном D, у них може розвинути рахіт. Американська Академія Педіатрії рекомендує додаткове призначення вітаміну D усім малюкам на грудному вигодуванні в дозі 400 МО на добу, починаючи невдовзі після народження і доти, доки дитина отримуватиме 1 000 мл на добу спеціалізованої суміші або фортифікованого вітаміном D молока [4, 19, 20]. У зв'язку з високим рівнем дефіциту вітаміну D у популяції (75–90%), що пов'язано, з одного боку, з обмеженою кількістю харчових джерел вітаміну D (курячі яйця, вершкове масло, печінка, риб'ячий жир), а з іншого — зі зниженням утворення вітаміну в шкірі у ті часи доби, в які перебування на сонці є безпечним, рекомендують продовжувати застосування курсом препаратів вітаміну і надалі, включаючи дорослий вік. Токсичні ефекти хронічного гіпервітамінозу D, який трапляється вкрай рідко, переважно внаслідок ідіосинкразії до вітаміну D, включають гіперкальцемію, м'язову слабкість, поліурію і нефрокальциноз [13].

Мінеральні солі та мікроелементи

Мінеральні солі і мікроелементи, так само, як і вітаміни, є незамінними (есенційними) речовинами і включають кілька десятків сполук, які беруть участь у побудові органів, тканин, клітин та їх компонентів, підтримці іонного балансу в клітинах, обміні води, регуляції активності багатьох ферментів. Частина мікроелементів (особливо кальцій і фосфор) є для людини і джерелом пластичного матеріалу. Залежно від вмісту в організмі мінеральні речовини поділяють на макроелементи (натрій, калій, кальцій, фосфор, магній, хлориди, сульфати тощо), вміст яких коливається в межах від 25 г до 1,2 кг і мікроелементи (залізо, мідь, цинк, хром, марганець, йод, фтор, селен тощо), вміст яких не перевищує сотень і навіть десятків міліграм [4, 12, 17].

Кальцій. Кальцій є найбільш доступним мінералом. 95% кальцію міститься в кістках, а 1% — у позаклітинній рідині, усередині клітин та їх мембранах. Позакістковий кальцій бере участь у регуляції проведення нервового імпульсу, скорочення м'язів, згортання крові та проникності клітинних мембран. Є два різні кісткові пули кальцію фосфату — великий, у якому кальцій кристалізований, і менший, в якому кальцій знаходиться в аморфному стані. Кальцій у кістках знаходиться в постійному обороті за рахунок одночасних процесів реабсорбції та утворення кісткової тканини. Здебільшого мінералізація кістки відбувається в підлітковому віці. Пік мінеральної щільності кісток припадає на молодий дорослий вік і залежить від попереднього та поточного споживання кальцію, фізичної активності та гормонального статусу (тестостерон, естроген) [11, 12, 14, 17].

Кальцій може надходити з різних продуктів харчування, серед яких найбільш вживаним і багатим на кальцій джерелом є молочні продукти. Одна чашка молока (приблизно 300 мг кальцію) еквівалентна 3/4 чашки йогурту, 42,5 г сиру чеддер, 2 чашкам морозива, 4/5 чашки мигдалю або 71 г сардин. Інші джерела кальцію включають деякі зелені листові овочі (броколі, капуста кале), коржики з кукурудзяного борошна (тортильї) з лаймом, преципітований кальцієм тофу, а також збагачені кальцієм соки, крупи та хлібобулочні вироби [12, 13].

Низка аліментарних факторів здатна суттєво знизити всмоктування кальцію в кишечнику внаслідок утворення погано розчинних комплексів із ним. Це, наприклад, рослинні волок-

на; фітин, що входить до складу зернових, зернобобових, горіхів і насіння; фосфати, на які багаті м'ясо і риба; шавлева кислота, що у великій кількості міститься у шавлі, шпинаті, какао і шоколаді. Найбільшу небезпеку для всмоктування кальцію проте становить надлишкове надходження жирів, при розщепленні яких у кишечнику утворюються вільні жирні кислоти, які у взаємодії з кальцієм утворюють нерозчинні кальцієві мила, що екскретуються з калом. Натомість лактоза поліпшує засвоєння кальцію, запобігаючи утворенню нерозчинних кальцієвих комплексів, знижуючи рН у кишечнику [12, 14, 17].

Типового синдрому недостатності кальцію не існує, оскільки рівні кальцію в крові та внутрішньоклітинному просторі чітко регулюються. У разі необхідності організм здатний мобілізувати кальцій з кісток і підвищувати абсорбцію аліментарного кальцію. Остеопороз, який розвивається в дитинстві, зазвичай обумовлений білково-калорійною недостатністю, дефіцитом вітаміну С, терапією стероїдними препаратами, ендокринними порушеннями, іммобілізацією, незавершеним остеогенезом або дефіцитом кальцію (у недоношених малюків). Вважають, що першочерговим методом профілактики розвитку остеопорозу в постменопаузальному періоді є досягнення максимальної кісткової маси шляхом забезпечення оптимального рівня споживання кальцію в ранньому й підлітковому періодах дитинства. Мінеральний статус кісток можна відстежувати двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією [12, 13].

Вікові потреби в кальції зростають від 400 мг у новонароджених до 500 мг у дітей віком 7–12 місяців, від 800 мг у дітей від 2 років життя до 1200 мг у підлітків [7]. Є точка зору, щовище споживання може підвищувати ризик розвитку уролітіазу, закріпив, порушувати функції нирок та гальмувати кишкове всмоктування інших мінералів (заліза, цинку) [13].

Фосфор. Фосфор разом із кальцієм бере участь у побудові кісткової тканини, міститься в організмі у кількості 600–900 г. Фосфор є важливим компонентом багатьох біологічно важливих органічних сполук — нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, АТФ, креатин фосфату тощо, і у зв'язку з цим бере участь у процесах зберігання і передавання спадкової інформації, побудові і функціонуванні різноманітних класів біомембран, трансформації енергії харчових субстратів в енергію хімічних зв'язків макроер-

гічних сполук та їх використання для реалізації різних фізіологічних функцій. Залишок фосфорної кислоти входить до складу коферментів, а також циклічних аденозинмонофосфату і гуанозиндифосфату, які відіграють важливу роль у гормональній регуляції процесів обміну речовин. Неорганічний фосфат є одним зі складових буферної системи, що підтримує кислотно-основну рівновагу в організмі. Рекомендована добова потреба становить 300–1200 мг залежно від віку дитини. Фосфор міститься практично у всіх продуктах. Надходження фосфору до організму забезпечують молочні продукти, яйця, риба, м'ясо, квасоля, горох, картопля, капуста, хліб. Дефіцит фосфору зустрічається вкрай рідко, його клінічними проявами є біль у кістках, схильність до переломів, слабкість. За надлишку фосфору в немовлят можливий розвиток судом [12, 13, 17].

Магній. В організмі людини магній міститься у кількості 25 г, він входить до складу кісток, разом із кальцієм і фосфором забезпечує формування кісткової тканини. Бере участь у більш ніж 300 ферментативних реакцій як кофактор, завдяки чому відіграє важливу роль у вуглеводному, білковому, ліпідному обміні. Магній має спазмолітичну та судинорозширювальну дію, стимулює перистальтику кишечника та жовчовиділення, знижує нервову збудженість. В мозку магній бере участь у формуванні каталітичних центрів, стабілізації регуляторних сайтів, синтезі всіх нейропептидів, нейроспецифічних білків, деградації нейромедіаторів — норадреналіну, ацетилхоліну, комунікативній та сигнальній функціях, що впливає на психоемоційний стан дитини та її здатність до навчання. Особливе значення має магній для психічного та інтелектуального розвитку дітей [11, 13].

Магній міститься в багатьох харчових продуктах: цільному зерні, висівках, горіхах, бобах, гороху, квасолі, капусті, сливах, печінці, яловичині, креветках, моллюсках, молоці [6, 9, 15]. Добові потреби залежно від віку коливаються від 50 мг у дітей перших місяців життя до 400 мг у дітей пубертатного віку [7].

За нестачі магнію порушується функціонування серцево-судинної системи (за рахунок зменшення еластичності судин); виникають дегенеративні зміни, а також утворення конкрементів у нирках; погано ростуть зуби; виникає схильність до карієсу, судом, міалгій, частих застуд, алергії, фурункульозу, вугрового висипу. Крім того, дефіцит магнію приводить

до роздратованості, безпричинного неспокою, девіантних форм поведінки, депресії, гіперактивності, м'язової слабкості, мігрень. У дівчаток дефіцит магнію може бути причиною передменструального синдрому [2, 10, 12, 13].

За надлишкового надходження магнію з їжею шкідлива дія на організм не визначена. Додаткову суплементацию магнієм рекомендують при артеріальній гіпертензії, порушеннях нервової системи, серцевого ритму, судомах і гестозах вагітності [4, 13].

Залізо. Залізо — найбільш поширений мікроелемент, бере участь у синтезі гемоглобіну, міоглобіну і входить до складу залізовмісних ферментів. Вміст заліза в організмі регулюється передусім шляхом модуляції його кишкового всмоктування, яке залежить від запасів заліза в організмі, кількості заліза та його форми в їжі, а також поєднання продуктів харчування в раціоні. У харчових продуктах залізо представлене двома формами. Перша з них — гемове залізо, що є складовою гемоглобіну і міоглобіну, які надходять з м'ясом, і рідко перебільшує чверть усієї кількості заліза, яку споживає малюк. Всмоктування гемового заліза відносно ефективно, на нього не впливають інші складові раціону [3, 4, 11, 12, 16].

Інша форма — негемове залізо, існує у вигляді солей заліза і представляє основну частку заліза, яку споживає малюк. Всмоктування негемового заліза залежить від складу їжі. Всмоктування заліза посилюється аскорбіновою, лимонною й бурштиною кислотами, м'ясом, рибою, домашньою птицею, цукром і сірковмісними амінокислотами. Інгібіторами є ахілія, фосфати, фітати, антациди, білки молока і сої, альбумін, поліфеноли (включаючи таніни в чаї), солі цинку. Ступінь кишкового всмоктування заліза з грудного молока, що містить незначну його кількість, становить 10%; а 4% всмоктується зі збагачених залізом сумішей на основі коров'ячого молока і фортифікованих сухих дитячих зернових каш [2, 4, 8, 12, 13, 17].

Найбільше заліза міститься у червоному м'ясі тварин, печінці, селезінці, нирках, рибі, птиці, яєчному жовтку, а також у сої, квасолі, гороху, яблуках, гречці, хлібі. Добова потреба становить від 4 мг у новонароджених дітей до 18 мг у дівчат пубертатного віку і 15 мг — у хлопців-підлітків [7].

У доношених малюків забезпечення організму залізом достатнє, тому потреби в екзогенно залізі до 4-місячного віку незначні. Дефіцит

заліза трапляється рідко протягом перших 4 місяців життя доношеної дитини, якщо не було значних крововтрат. Після 4 місяців запаси заліза виснажуються, і за відсутності екзогенного їх поповнення ризик розвитку анемії прогресивно зростає, що пов'язано з високими потребами в залізі для забезпечення процесів кровотворення та росту [8, 12, 13, 16].

Недоношені малюки і діти з низькою масою тіла при народженні мають знижені запаси заліза в організмі, оскільки значна його кількість надходить від матері до плода протягом третього триместру вагітності. На додаток, постнатальні потреби в залізі у таких дітей є вищими через високі темпи росту і в разі частого проведення флеботомій. Потреби в залізі можуть задовольнятися додатковою суплементациєю (препаратами заліза сульфату) або залізовмісними продуктами прикорму. У нормальних обставинах єдиною альтернативою грудному вигодовуванню дітей першого року життя можуть бути збагачені залізом молочні формули. У недоношених дітей на грудному вигодовуванні, які додатково не отримують препаратів заліза, може розвиватися залізодефіцитна анемія. Недоношені малюки, яких вигодовують сумішами, повинні отримувати лише збагачені залізом формули [4, 12, 16].

У дітей старшого віку дефіцит заліза може бути пов'язаний з аліментарними факторами, як от відмова від м'ясної продукції, вживання надмірної кількості коров'ячого молока і продуктів із низькою біодоступністю заліза. Дефіцит заліза також може бути зумовлений крововтратою, пов'язаною з місячними, виразкою шлунка, а також запальними захворюваннями кишечника. Крім розвитку анемії, дефіцит заліза призводить до порушень із боку багатьох тканин (м'язової, центральної нервової системи). Дефіцит заліза і анемія спричиняють виникнення в'ялості, зниження працездатності, порушення розвитку когнітивних функцій, що може бути необоротним у разі виникнення дефіциту протягом перших 2 років життя. Іншими проявами дефіциту заліза є м'язова слабкість, койлоніхія, спотворення смаку та нюху, хейліт, атрофічний езофагіт та гастрит, дисфункція сфінктерного апарату різних органів та систем, гіпотонічні закрепи, схильність до вірусних та бактеріальних інфекцій [2, 10, 12, 13].

Діагноз залізодефіцитної анемії встановлюють при мікроцитарній гіпохромній анемії, зниженому рівні феритину сироватки крові,

низькому рівні сироваткового заліза, зниженні сатурації трансферину залізом, нормальному або підвищеному показнику ширини розподілу еритроцитів і підвищеній залізо зв'язуючій здатності сироватки. Показники середнього об'єму еритроцитів і кількості еритроцитів знижені, рівень ретикулоцитів низький. Дефіцит заліза не обов'язково супроводжується анемією [2, 4, 13, 16].

Підвищене насичення організму залізом може бути викликане підвищенням його всмоктуванням, парентеральним введенням або обома механізмами. Надлишок заліза значною мірою депонується у вигляді гемосидерину в клітинах ретикулоендотеліальної системи або в паренхіматозних органах. Безпечна кількість аліментарного заліза становить 45 мг на добу [13].

Лікування залізодефіцитної анемії передбачає корекцію харчування для забезпечення адекватного надходження заліза і призначення препаратів заліза (у вигляді сульфату заліза) з розрахунку 3–6 мг/кг на добу, розділених на 3 застосування. Протягом 3–7 днів після початку лікування визначають ретикулоцитоз. Курс лікування пероральними формами заліза повинен тривати 5 місяців. У рідкісних випадках, коли пероральне застосування препарату є неможливим, застосовують довенне його введення. Парентеральне лікування асоційоване з ризиком розвитку анафілаксії, тому його призначають суворо за протоколом, включаючи введення пробної дози [4, 12, 13, 16].

Цинк. Цинк є другим за поширеністю мікроелементом і бере важливу участь в обміні та синтезі білків, метаболізмі нуклеїнових кислот і стабілізації клітинних мембран. Цинк є кофактором понад 200 ферментів і є необхідним учасником чисельних процесів клітинного метаболізму. Адекватне надходження цинку є критично важливим протягом періодів інтенсивного росту для забезпечення процесів проліферації тканин (імунної системи, шкіри, загоєння ран, відновлення цілісності ШКТ); фізіологічні функції, в яких цинк відіграє ключову роль, включають нормальний ріст, сексуальне дозрівання та імунологічні функції [11, 13, 17].

Слід зазначити, що 20–40% цинку, який надходить з їжею, всмоктується у дванадцятипалій і проксимальній частині тонкої кишки. Основним харчовим джерелом цинку є тваринні продукти (червоне м'ясо, яйця, печінка, морепродукти), включаючи жіноче молоко, в якому він знаходиться в готовій до всмоктування формі. Помірні кількості цинку також містять-

ся в бобових, горіхах, насінні і цільнозернових, проте фітинова кислота інгібує його всмоктування з цих джерел. Низька біодоступність цинку, пов'язана з дією фітинової кислоти, є більш значущим фактором поширеного дефіциту цинку, ніж його низьке споживання. Цистеїн та гістидин підвищують абсорбцію цинку. Вживання великої кількості цинку може порушувати біодоступність міді. Фолієва кислота може перешкоджати всмоктуванню цинку за недостатнього надходження останнього з їжею, що має значення під час вагітності. Цинк екскретується через ШКТ [13, 14].

Потреби в цинку коливаються у межах від 3 до 15 мг [7]. За постійних втрат, як при хронічній діареї, потреби в цинку докорінно зростають [4, 13].

Карликовість, зумовлена дефіцитом цинку, вперше описана в групі дітей Середнього Сходу, у яких визначалися низькі рівні цинку у волоссі, поганий апетит, зниження гостроти смакових відчуттів, гіпогонадізм і низький зріст. У країнах, що розвиваються, суплементация цинком знижує рівень захворюваності й смертності від діареї та пневмонії, а також стимулює ріст. Легкий та помірний дефіцит цинку є значно поширеною проблемою у країнах, що розвиваються, особливо серед населення з високими показниками низькорослості. Дефіцит цинку легкого ступеня виникає в дітей віком від одного року, яких продовжують вигодувати материнським молоком за відсутнього надходження цинку з продуктами прикорму, а також у дітей молодшого віку з недостатнім споживанням цинку з їжею або за низької його біодоступності [4, 16].

Високе інфекційне навантаження також може підвищувати ризик розвитку дефіциту цинку у країнах, що розвиваються. Гострий, набутий, тяжкий дефіцит цинку виникає у пацієнтів на повному парентеральному харчуванні без додаткової суплементации препаратами цинку, а також у недоношених немовлят, яких вигодовують грудним молоком без додаткової фортифікації [4, 10, 12].

Клінічні прояви легкого дефіциту цинку включають анорексію, затримку росту, імунологічні порушення. Симптоми помірною дефіциту включають порушення статевого розвитку, огрубілість шкірних покривів, гепатоспленомегалію. Ознаками тяжкого дефіциту є периферичний і периорифіціальний еритематоз, дерматит із лущенням шкіри, порушення росту та імунологічних функцій, діарея, зміни

настрою, алопеція, нічна сліпота та фотофобія [10, 12, 13].

Діагностика дефіциту цинку є доволі складною. Найчастіше визначають концентрацію цинку в плазмі, проте його рівень при незначному дефіциті часто не змінюється; при помірному і тяжкому дефіциті рівень цинку зазвичай становить менше 60 мкг/дл. Гострий інфекційний процес також може призводити до зниження рівнів сироваткового цинку [13, 16].

Стандартом діагностики дефіциту цинку є відповідь на пробну суплементацию у вигляді поліпшення лінійного росту, підвищення ваги, нормалізації апетиту та імунологічних функцій. Оскільки фармакологічний вплив цинку на ці функції відсутній, позитивна відповідь на суплементацию вважається очевидним доказом існуючого дефіциту. За підозри на дефіцит клінічно безпечним і раціональним підходом вважають емпіричне введення препарату цинку (з розрахунку 1 мкг/кг на добу) [4, 13].

Ентеропатичний акродерматит є аутосомно-рецесивним розладом, що маніфестує протягом 2–4 тижнів після введення прикорму. Він характеризується гострим периоральним і перианальним дерматитом, алопецією та порушенням розвитку. Захворювання розвивається внаслідок тяжкої недостатності цинку, зумовленої специфічним дефектом кишкового всмоктування. Сироваткові рівні цинку значно знижені, активність лужної фосфатази низька. Лікування полягає у призначенні високих доз пероральних препаратів цинку. Відносно рідкісним станом, що зумовлює виникнення тяжкої недостатності цинку, є дефект секреції цинку молочною залозою, що призводить до аномально низької його концентрації в жіночому молоці. У немовлят, яких вигодовують материнським молоком, особливо недоношених, розвиваються класичні симптоми недостатності цинку: порушення росту, діарея і дерматит.

Оскільки здатність всмоктування цинку в малюків не порушена, лікування полягає в суплементации цинком на період грудного вигодовування, яке при цьому можна успішно продовжувати. Наступні діти цієї жінки також повинні отримувати додаткову суплементацию цинком у разі вигодовування материнським молоком. Надмірне споживання спричиняє нудоту, блювання, біль у животі, головний біль, запаморочення і судоми [4, 10, 12, 13, 17].

Марганець. Марганець необхідний для нормального росту, підтримання репродуктивної функції, процесів остеогенезу і нормального

метаболізму сполучної тканини. Він також бере участь у регуляції вуглеводного і ліпідного обміну, стимулює біосинтез холестерину. Введення марганцю має гіпоглікемічний ефект. У зв'язку зі зниженням вмісту марганцю у тканинах і крові хворих на цукровий діабет припускають його участь у процесах синтезу та метаболізму інсуліну [11, 13, 17].

Достеменні дані щодо фізіологічної потреби людини в марганці відсутні. Припускають, що мінімальна добова потреба дорослої дитини становить 2–3 мг, а рекомендований добовий рівень споживання – 2,5–5 мг. У дітей віком 1–3 років позитивний баланс марганцю визначають за його споживання в кількості 150–200 мкг/кг.

Вміст марганцю у м'ясі, рибі, морепродуктах, молочних виробках, яйцях невисокий, тоді як зернові, бобові та горіхи містять великі його концентрації. Зі збільшенням ступеня очищення зернових вміст марганцю в них прогресивно знижується. Надзвичайно багаті на марганець кава та чай. Так, в одній чашці чаю міститься 1,3 мг марганцю [3, 6, 9, 13].

Є дані щодо можливого розвитку недостатності марганцю в дітей. Найбільш характерними симптомами є гіпохолестеринемія, зниження маси тіла, нудота, блювання. У хворих із певними типами епілепсії визначається зниження марганцю в крові. Ризик появи дефіциту марганцю зростає в людей, які зловживають алкоголем [12, 13].

При пероральному надходженні марганець відноситься до найменш отруйних мікроелементів. Випадки інтоксикації в людей не описані. Інтоксикація в людини спостерігається за тривалого вдихання великих кількостей марганцю на виробництві, її проявами є тяжкі порушення психіки, включаючи дратівливість, гіпермоторику, галюцинації («марганцеве безумство») [12].

Мідь. Вміст міді в організмі людини становить 75–150 мг. Частина міді з харчового раціону абсорбується в кишечнику, транспортується портальною системою в печінку та з'єднується з церулоплазміном. Церулоплазмін надходить у кров і доставляє мідь до тканин. Мідь є другим (після заліза) кровотворним біомікроелементом. Вона бере активну участь у синтезі гемоглобіну й утворенні інших залізопорфіринів; відіграє важливу роль у процесах перетворення заліза, яке надходить з їжею, в органічно зв'язану форму, стимулює дозрівання ретикулоцитів та перетворення їх на еритроцити, сприяє переносу заліза до кісткового мозку,

активує еритропоез (через фермент цитохромоксидазу кісткового мозку) [13, 14].

Вікові потреби в міді становлять від 0,3 мг до 2,5 мг залежно від віку дитини [7]. Багатими на мідь продуктами вважають такі, які містять 0,3–2 мг міді на 100 г продукту. До таких продуктів належать морепродукти, горіхи, насіння, какао, боби, висівки, зародкові частини зерен, печінка та м'ясо. Більшість злакових продуктів, шоколад, а також овочі і фрукти (помідори, банани, виноград, картопля, сухофрукти), гриби та більшість сортів м'яса містять проміжну кількість міді. Інші овочі і фрукти, м'ясо птиці, молочні продукти містять невисокі концентрації міді (менше 0,1 мг на 100 г) [3, 6, 12, 13, 17].

Залізо, цинк, аскорбінова кислота впливають на біодоступність міді в тому разі, якщо їх включають до харчового раціону у великих кількостях. Надмірна кількість заліза у формі неорганічних солей призводить до симптомів дефіциту міді. Виснаження запасів міді спостерігається в тих людей, які тривалий час застосовували високі дози цинку [2, 12, 13].

Ознаками дефіциту міді є нормоцитарна та гіпохромна анемія, лейко- та нейтропенія. Можливий розвиток остеопорозу, переломи в крях метафізів. Виразний дефіцит міді супроводжується гіпокупремією та низьким рівнем церулоплазміну. При помірному, але тривалому, дефіциті можливі артрити, втрата пігментації, захворювання серця та поява неврологічної симптоматики. Дефіцит міді спостерігається в пацієнтів, які тривалий час перебувають на парентеральному харчуванні. До дефіциту міді також призводять захворювання, що супроводжуються синдромом мальабсорбції, а також фістули, тривале застосування антацидів і високих доз цинку, нефротичний синдром, білково-енергетична недостатність [2, 10, 12, 13, 16].

До мідьдефіцитних хвороб належать хвороба Менкеса («хвороба курчавого волосся») і синдром Марфана. Хвороба Менкеса пов'язана з порушенням всмоктування міді в кишечнику і виявляється в дітей протягом перших двох років життя тяжкими ураженнями центральної нервової системи, порушенням структури волосся та кровоносних судин. Синдром Марфана обумовлений конституційною недостатністю мідьзалежного ферменту лізілоксидази і характеризується аномаліями скелету, порушеннями будови еластичних і колагенових волокон, розвитком аневризми аорти тощо. Класичним прикладом порушення обміну міді є хвороба Вільсона,

пов'язана з генетично обумовленою недостатністю церулоплазміну і патологічним перерозподілом міді в організмі: зниженням її концентрації в крові і накопиченням в органах, переважно печінці та головному мозку [4, 10, 12, 13].

Надмірне надходження міді в організм може викликати гостру або хронічну інтоксикацію. Гостра токсична дія міді виявляється масивним гемолізом, нирковою недостатністю, гастроентеритом. Хронічна інтоксикація міддю та її солями супроводжується функціональними розладами нервової системи, ураженнями нирок, печінки, зубів, ШКТ, шкіри. Описані випадки отруєння міддю в разі вживання кислих продуктів, які зберігалися в мідній тарі, а також при вживанні води за експлуатації мідних водостічних систем [13].

Висновки

Вважаючи на те, що останнім часом стиль харчування дітей і підлітків в Україні все більше набуває рис західної дієти, враховуючи збіднення ґрунтів і, відповідно, зменшення вітамінів і мікроелементів у плодах, що на них зростають, проблема дефіциту вітамінів і мінералів у раціоні, а, отже, і в організмі дітей набуває великого розмаху. Особливо вразливими категоріями залишаються діти перших років життя, оскільки саме в цей період відбуваються процеси дозрівання органів і тканин організму, а також підлітки, більшість яких мають спотворену харчову поведінку і порушення режиму харчування. Тому питання необхідності додаткової суплементції дітей комплексами вітамінів і мікроелементів є важливими і повинні вирішуватися індивідуально в кожному окремому випадку. Водночас існують групи дітей, для яких додаткова суплементція є обов'язковою. Сюди належать такі категорії:

- діти з анорексією, поганим апетитом, і ті діти, які практикують дієти;
- діти з хронічними захворюваннями (муковісцидоз, запальні захворювання кишечника, печінки тощо);
- діти з сімей із несприятливим соціально-економічним середовищем, діти-сироти/покинуті діти;
- діти, які перебувають у дієтологічних програмах щодо зменшення зайвої ваги;
- діти, які не вживають молока і молочних продуктів;
- діти із затримкою розвитку.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Beketova NA, Spiricheva TV, Pereverzeva OG i dr. (2009). Izuchenie obespechennosti vodo- i zhirorastvorimyimi vitaminami vroslogo trudospobnogo naseleniya v zavisimosti ot vozrasta i pola. Voprosy pitaniya. 6: 53-59. [Бекетова НА, Спиричева ТВ, Переверзева ОГ и др. (2009). Изучение обеспеченности водо- и жирорастворимыми витаминами взрослого трудоспособного населения в зависимости от возраста и пола. Вопросы питания. 6: 53-59].
2. Borovik TE, Ladodo KS (red.). (2015). Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva. [Боровик ТЭ, Ладодо КС (ред.). (2015). Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. Москва].
3. Emelyanova TP (sost.). (2001). Vitaminy i mineralnyie veschestva. Polnyi spravochnik dlya vrachey. Moskva.: ID «Ves». [Емельянова ТП (сост.). (2001). Витамины и минеральные вещества. Полный справочник для врачей. Москва.: ИД «Вес»].
4. Markdante KDzh, Klihman RM. (2019). Osnovy pediatrii za Nelsonom (Per. 8-ho anhl. vyd. T. 1). Kyiv. [Маркданте КДж, Клігман РМ. (2019). Основы педиатрии за Нельсоном (Пер. 8-го англ. вид. Т. 1). Київ].
5. Martinchik AN, Maev IV, Yanushkevich OO. (2005). Obschaya nutritsiologiya. Moskva: MEDpress-inform. [Мартинчик АН, Маев ИВ, Янушкевич ОО. (2005). Общая нутрициология. Москва: МЕДпресс-информ].
6. Mindel E (sost.). (1997). Spravochnik po vitaminam i mineralnyim veschestvam (per. s angl.). Moskva: Meditsina i pitanie. [Миндел Э (сост.). (1997). Справочник по витаминам и минеральным веществам (пер. с англ.). Москва: Медицина и питание].
7. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy (2017). Pro zatverdzhennia norm fiziologichnykh potreb naselennia Ukrainy v osnovnykh kharchovykh rechovynakh i enerhii. Nakaz No. 1073 vid 03.09.2017. [Міністерство охорони здоров'я України (2017). Про затвердження норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії. Наказ № 1073 від 03.09.2017]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17/page>.
8. Pitanie materi i rebenka (2008). Noveyshaya entsiklopediya meditsinskikhznaniy. Moskva: Eksmo. [Питание матери и ребенка (2008). Новейшая энциклопедия медицинскихзнаний. Москва: Эксмо].
9. Rebrov VG, Gromova OA. (2003). Vitaminy i mikroelementyi. Moskva. [Ребров ВГ, Громова ОА. (2003). Витамины и микроэлементы. Москва].
10. Samur PK, KInh K. (2012). Kharchuvannia u pediatrii (4-te vyd.). Lviv: Medytsyna svitu. [Самур ПК, Кінг К. (2012). Харчування у педіатрії (4-те вид.). Львів: Медицина світу].
11. Skalnyy AV. (2010). Mikroelementyi: bodrost, zdorove, dolgoletie. Moskva: Eksmo. [Скальный АВ. (2010). Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. Москва: Эксмо].
12. Tutelyan VA, Kon Ya (Red.). (2013). Detskoe pitanie. Rukovodstvo dlya vrachey. 3-eizd. Moskva. [Тутельян ВА, Кон ЯА (Ред.). (2013). Детское питание. Руководство для врачей. 3-еизд. Москва].
13. Kharchenko NV, Anokhina HA (Red.). (2012). Diyetolohiia. Kyiv. [Харченко НВ, Анохіна ГА (Ред.). (2012). Дієтологія. Київ].
14. Shabrov AV, Dadali VA, Makarov VA. (2003). Biohimicheskie svoystva mikronutrientov pischi. Moskva: Eksmo. [Шабров АВ, Дадали ВА, Макаров ВА. (2003). Биохимические свойства микронутриентов пищи. Москва: Эксмо].
15. Shtabskiy BM, Fedorenko VI; Tsypryan VI (Red.). (2007). Hihiena kharchuvannia z osnovamy nutrytsiologii. Pidruchnyk (u 2 kn.). Kyiv: Medytsyna. [Штабський БМ, Федоренко ВІ; Ципрян ВІ (Ред.). (2007). Гігієна харчування з основами нутриціології. Підручник (у 2 кн.). Київ: Медицина].
16. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW et al. (2016). Nelson Textbook of Pediatrics (20 ed). Elsevier: Philadelphia.
17. Krebs NF, Hambidge KM, Duggan C et al. (2008). Trace elements. Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Applications (4th ed). BC Decker: Hamilton, Ontario.
18. Kumar J, Munter P, Kaskel F et al. (2009). Prevalence and association of vitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. Pediatrics. 124 (3):e362-e370.
19. Spirichev VB. (2013) To the substantiation of the joint use of vitamin D and the rest of the 12 vitamins necessary to the creation and realization of the vital functions of its hormone-active form (the vitamin D + 12 vitamins approach). J Nutr Ther. 2 (1): 1-7.
20. Wagner CL, Greer FR. (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. Pediatrics: 122.

Відомості про авторів:

Горобець Анастасія Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8, тел. (044) 462-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-7610-9278>

Стаття надійшла до редакції 30.06.2019 р.; прийнята до друку 02.11.2019 р.

УДК 616.5-003.829:616.127:616-056.7]-079.4

А.А. Мальська¹, О.Б. Куриляк²

Леопард синдром: множинний лентигіноз та гіпертрофічна кардіоміопатія. Випадок із практики

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 93-98; doi 10.15574/PP.2019.80.93

For citation: Malska AA, Kuryliak OB. (2019). Leopard syndrome: multiple lentiginosis and hypertrophic cardiomyopathy. Clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 93-98. doi 10.15574/PP.2019.80.93

Леопард синдром (ЛС) — аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується множинними лентиго і плямами «кави з молоком», порушеннями на електрокардіограмі (ЕКГ), очним гіпертелоризмом / обструктивною кардіоміопатією, стенозом легеневої артерії, патологією геніталій (у чоловіків), затримкою росту та глухотою. Частота цього синдрому не відома, у літературі описано близько 200 клінічних випадків.

Клінічний випадок. Наведено клінічний випадок дівчинки із ЛС, госпіталізованої до відділення КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» зі скаргами на труднощі в навчанні, порівняно з однолітками, швидко втому, головний біль, задишку і прискорене серцебиття під час фізичного навантаження.

Під час огляду виявлено стан середньої тяжкості. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожеві, гіпертелоризм очей, множинне пігментоване ластовиння, поширене по всьому тілу, гіпергідроз долонь. Фізичний розвиток нижчий за середній, дисгармонійний за зростом. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. У легенях — везикулярне дихання. Хрипи не вислуховуються. Аускультативно тони серця приглушені, ритмічні, частота серцевих скорочень — 90 уд./хв, інтенсивний (4/6) систолічний шум у 2–4-му міжребер'ї зліва і на верхівці. Артеріальний тиск — 110/60 мм рт. ст. Під час комплексного обстеження ЕКГ діагностовано ознаки систолічного перенавантаження та гіпертрофії лівого шлуночка, а також ознаки ішемії задньої і бокової стінки лівого шлуночка.

Під час Ехо-кардіографічного обстеження діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію, асиметричну, обструктивну форму. Із внутрішньосерцевим градієнтом — 66–106 мм рт. ст.

На консультації у ЛОР-лікаря діагностовано двобічну сенсоневральну приглухуватість II ступеня, більш виражену зліва. Консультація окуліста — Vis OD:OS=0,4:0,4. Очне дно — без патологічних змін. Корекція зору — (-3). Діагноз «Змішаний астигматизм, амбліопія». Під час огляду в дитячого гінеколога не виявлено патології з боку геніталій.

Після параклінічних обстежень дитину скеровано на консультацію генетика і встановлено клінічний діагноз «Леопард синдром, синдром множинного лентигіно».

Висновки. Фенотип ЛС є надзвичайно гетерогенним із клінічними ознаками, що варіюють від незначної дисморфії обличчя і множинних лентигіно до тяжкої форми гіпертрофічної кардіоміопатії, розумової відсталості й глухоти. Наявність множинних лентигіно дає змогу запідозрити синдром і вчасно провести ретельне клінічне та генетичне обстеження.

Відсутність лентигіно в ранньому дитинстві та схожість клінічних ознак із синдромом Нунана утруднює ранню діагностику синдрому. Найчастіше в дітей із ЛС діагностується гіпертрофічна кардіоміопатія, яка має бути під ретельним контролем кардіолога для попередження раптової серцевої смерті.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: Леопард синдром, лентигіно, гіпертелоризм очей, гіпертрофічна кардіоміопатія, PTPN11 ген.

Leopard syndrome: multiple lentiginosis and hypertrophic cardiomyopathy. Clinical case

A.A. Malska¹, O.B. Kuryliak²

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine

²CNO LRR «Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT», Ukraine

Leopard syndrome (LS) is an autosomal dominant disease characterized by multiple lentigo and cafe-au-lait spots, ECG disorders, ocular hypertelorism, obstructive cardiomyopathy, pulmonary artery stenosis, male and female genital pathology. The frequency of this syndrome is unknown, nearly 200 clinical cases have been described in the literature so far.

The clinical case. The article presents the clinical case of a girl with Leopard syndrome who was admitted to the pediatric department of Lviv Regional Hospital OHMATDYT with the complaints of learning difficulties compared to her peers, fatigue, frequent headaches, shortness of breath, and exacerbations during exercise. On examination: general state of moderate severity. Skin and mucous membranes pale — pink, hypertelorism of the eyes was determined, multiple pigmented lentigenes spread throughout the body and hyperhidrosis of the palms. Physical development — below average. Peripheral lymph nodes not enlarged. On auscultation: vesicular breath sounds, muffled heart tones, heart rate 90 beats / min, intense (4/6) systolic murmur in 2–4 intercostal space to the left and at the apex. Arterial blood pressure — 110/60 mmHg. Signs of systolic overload and left ventricular hypertrophy and of the left ventricular posterior and lateral ischemia on ECG. Hypertrophic cardiomyopathy, an asymmetric, obstructive form, was diagnosed during the echo-cardiographic examination. With intracardiac gradient — 66–106 mmHg.

ENT doctor consultation revealed bilateral sensorineural hearing loss of II degree, more pronounced on the left. Ophthalmologist consultation — Vis OD: OS = 0.4: 0.4. The fundus — pathological changes were not detected. Vision correction — (-3). The diagnosis is mixed astigmatism, amblyopia. Pathology of genitalia was not found on examination by a pediatric gynecologist.

After the paraclinical examinations, the child was referred for consultation by a geneticist and a clinical diagnosis was established «Leopard syndrome, multiple lentigo syndrome».

Conclusions. The phenotype of LS is extremely heterogeneous with clinical manifestations ranging from minor facial dysmorphia and multiple lentigo to patients with severe hypertrophic cardiomyopathy, mental retardation and deafness. The presence of multiple lentigenes makes it possible to suspect the syndrome and to conduct a thorough clinical and genetic examination in a timely manner.

The absence of lentigo in early childhood and the similarity of the clinic to Noonan syndrome complicates early diagnosis of the syndrome. Most often children with LS are diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy, which should be closely monitored by a cardiologist to prevent sudden cardiac death.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: Leopard syndrome, lentigo, ocular hypertelorism, hypertrophic cardiomyopathy; lentigenes; PTPN11 gene.

Леопард синдром: множественный лентигиноз и гипертрофическая кардиомиопатия. Случай из практикиА.А. Мальская¹, О.Б. Куриляк²¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина²КНП ЛОР «Львовская областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ», Украина

Леопард синдром (ЛС) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными лентиго и пятнами «кофе с молоком», нарушениями на электрокардиограмме (ЭКГ), глазным гипертелоризмом / обструктивной кардиомиопатией, стенозом легочной артерии, патологией гениталий (у мужчин), задержкой роста и глухотой. Частота данного синдрома неизвестна, в литературе описано около 200 клинических случаев.

Клинический случай. Представлен клинический случай девочки с ЛС, госпитализированной в отделение КНП ЛОР «Львовская областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ» с жалобами на трудности в обучении, по сравнению со сверстниками, быструю утомляемость, головные боли, одышку и учащенное сердцебиение при физической нагрузке.

При осмотре выявлено состояние средней тяжести. Кожа и слизистые оболочки бледно-розовые, гипертелоризм глаз, множественные пигментированные веснушки, распространенные по всему телу, гипергидроз ладоней. Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное по росту. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких — везикулярное дыхание. Хрипы не выслушиваются. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений — 90 уд./мин, интенсивный (4/6) систолический шум в 2–4-м межреберье слева и на верхушке. Артериальное давление — 110/60 мм. Во время комплексного обследования, ЭКГ диагностированы признаки систолической перегрузки и гипертрофии левого желудочка, а также признаки ишемии задней и боковой стенки левого желудочка.

При Эхо-кардиографическом обследовании диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия, асимметрическая, обструктивная форма с внутрисердечным градиентом — 66–106 мм рт. ст.

На консультации у ЛОР-врача диагностирована двусторонняя сенсоневральная приглуховатость II степени, более выраженная слева. Консультация окулиста — Vis OD:OS=0,4:0,4. Глазное дно — без патологий. Коррекция зрения — (-3). Диагноз «Смешанный астигматизм, амблиопия». На осмотре у детского гинеколога патология со стороны гениталий не обнаружена.

После проведенных параклинических обследований ребенок направлен на консультацию генетика и установлен клинический диагноз «Леопард синдром, синдром множественного лентиго».

Выводы. Фенотип ЛС чрезвычайно гетерогенный, клинические проявления варьируют от незначительной дисморфии лица и множественных лентиго до тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, умственной отсталости и глухоты. Наличие множественных лентиго позволяет заподозрить синдром и своевременно провести тщательное клиническое и генетическое обследование.

Отсутствие лентиго в раннем детстве и сходство клинических проявлений с синдромом Нунана затрудняет раннюю диагностику синдрома. Чаще всего у детей с ЛС диагностируется гипертрофическая кардиомиопатия, которая должна быть под тщательным контролем кардиолога с целью предупреждения внезапной сердечной смерти. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: Леопард синдром, лентиго, гипертелоризм глаз, гипертрофическая кардиомиопатия, RPTN11 ген.

Вступ

Леопард синдром (ЛС) — вкрай рідкісний синдром, що поєднує в собі вроджені аномалії обличчя, шкіри та серцево-судинної системи. Назва «Леопард» — це аббревіатура основних патологій при цьому синдромі: L — lentiginos (ластовиння), E — EKG disturbances (зміни на електрокардіограмі — (ЕКГ)), O — ocular hyperthelorysm (гіпертелоризм очей), P — pulmonary stenosis (стеноз легеневої артерії), A — abnormal genitalia (патологія геніталій), R — retardation of growth (затримка росту) та D — deafness глухота [1]. Також у літературі згадано інші назви захворювання, такі як синдром множинного ластовиння, кардіошкірний синдром і прогресивний кардіоміопатичний лентигіноз.

Леопард синдром — аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується множинними лентиго і плямами «кави з молоком», порушеннями на ЕКГ, очним гіпертелоризмом/обструктивною кардіоміопатією, стенозом легеневої артерії, патологією геніталій (у чоловіків), затримкою росту та глухотою. У 85% випадків це гетерозиготна мутація, що виявляється у 7, 12 та 13 екзоні RPTN11 гена, а також гена RAF1 та BRAF. Частота цього син-

дрому невідома, у літературі описано близько 200 клінічних випадків.

Дисморфія обличчя включає очний гіпертелоризм, птоз і низькопосаджені вуха. Зріст, як правило, — у межах 25 перцентіля. З боку серцево-судинної системи найчастіше виявляється гіпертрофічна кардіоміопатія з ураженням лівого шлуночка, порушенням ритму. Лентиго може бути вродженим, але найчастіше проявляється до 4–5-го річного віку, їх кількість значно збільшується до досягнення пубертатного віку. Клінічна діагностика ЛС може бути значно утрудненою, особливо в ранньому дитинстві, до появи множинного лентиго, що, зазвичай, з'являється до 5-річного віку.

У близько 15–25% дітей із ЛС також виникає нейросенсорна глухота. Як правило, вона діагностується в ранньому дитинстві, проте може виникати і в дорослому віці.

Фенотип ЛС є надзвичайно гетерогенним із клінічними ознаками, що варіюють від незначної дисморфії обличчя та множинних лентиго до тяжкої форми гіпертрофічної кардіоміопатії, розумової відсталості й глухоти. Наявність множинних лентиго дає змогу запідозрити синдром і провести ретельне клінічне й генетичне обстеження.

Клінічний випадок

До відділення старшого дитинства госпіталізовано дівчинку віком 7 років зі скаргами на труднощі в навчанні, порівняно з однолітками, швидку втому, головний біль, задишку та прискорене серцебиття під час фізичного навантаження.

З анамнезу відомо, що дівчинка народилася від II вагітності, II пологів шляхом кесаревого розтину з вагою 3500 г, зростом 51 см. Незначно відставала у фізичному і психомо-

торному розвитку. У дитинстві хворіла на обструктивний бронхіт, гострі респіраторні захворювання, ангіну. Зі слів матері, у віці 5 років з'явилося ластовиння на шкірі тулуба та кінцівок, яке поступово поширювалося дедалі більше (рис. 1).

Під час огляду виявлено стан середньої тяжкості. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожеві, гіпертелоризм очей, множинне пігментоване ластовиння, поширене по всьому тілу, гіпергідроз долонь. Фізичний розвиток нижчий



Рис. 1. Множинне лентиго на тулубі

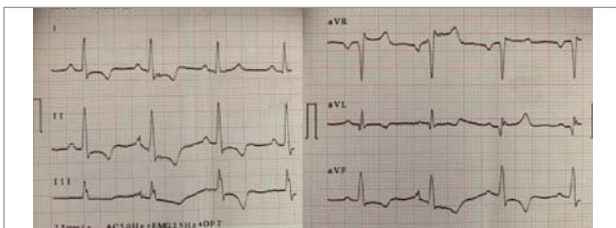


Рис. 2. Електрокардіограма, I-III стандартні відведення, aVR, aVL, aVF (депресія сегмента ST)

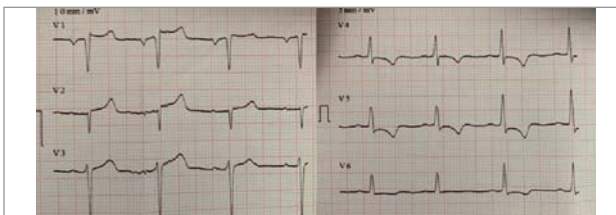


Рис. 3. Електрокардіограма, відведення V1-V6 (елевація сегмента ST над ізолінією, депресія сегмента ST, від'ємний зубець T)



Рис. 4. Гіпертрофія верхньої третини міжшлуночкової перегородки. Гіпертрофія лівого шлуночка

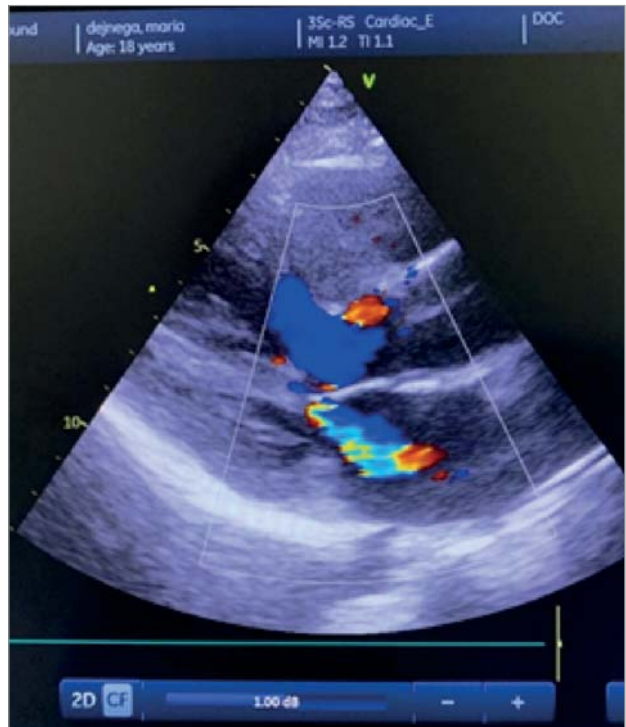


Рис. 5. Недостатність на мітральному клапані 2+

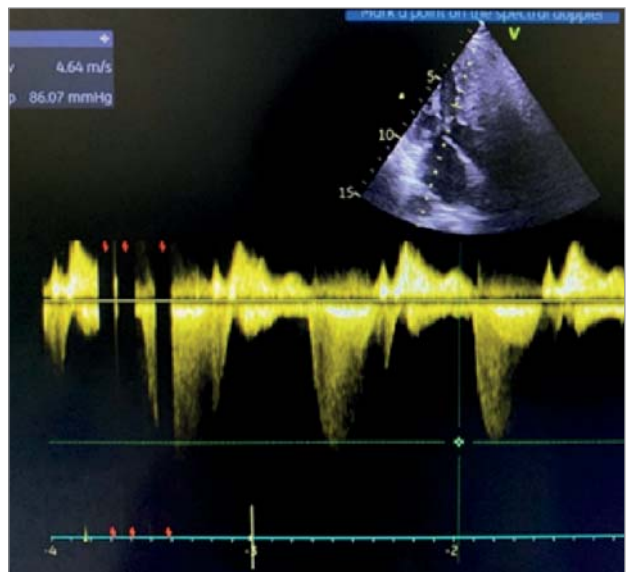


Рис. 6. Градієнт у вихідному тракті лівого шлуночка 86 мм рт. ст.

за середній, дисгармонійний за зростом. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. У легенях — везикулярне дихання. Хрипи не вислуховуються. Аускультативно тони серця приглушені ритмічні, Частота серцевих скорочень — 90 уд./хв, інтенсивний 4/6 систолічний шум у 2–4-му міжребер'ї зліва і на верхівці. Артеріальний тиск — 110/60 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний, печінка +1 см нижче реберної дуги. Селезінка не пальпується. Набряків немає, сечовиділення вільне, діурез достатній. Під час комплексного обстеження, на ЕКГ діагностовано ознаки систолічного перенавантаження і гіпертрофії лівого шлуночка з ознаками ішемії задньої та бокової стінки лівого шлуночка (рис. 2–3).

Під час Ехо-кардіографічного обстеження діагностовано гіпертрофію лівого шлуночка, виражену асиметричну гіпертрофію верхньої третини міжшлуночкової перегородки — 0,9–2,1 см (норма — 0,7 см), (рис. 4).

Задня стінка лівого шлуночка — 0,9 см (норма — 0,7 см). Лівий шлуночок — 4,2 см. Ліве передсердя — 2,8 см. Дефекти перегородок не виявлені. Аорта висхідна 2,2 см, дуга — 2,0 см. Низхідна — 1,8 см. Клапан — без патологічних змін. Градієнт тиску у вихідному тракті лівого шлуночка зростає у динаміці 68–106 мм рт. ст. Легенева артерія — 2,5 см. Візуалізовано аномалію хордального апарату стулок мітрального клапана: вкорочені хорди задньої мітральної стулки та обмежено рухома задня мітральна стулка, помірний стеноз і недостатність мітрального клапана, реєструється феномен SAM і регургітація на мітральному клапані 2+ (рис. 5). Коронарні артерії відходять типово, проксимальна частина лівої коронарної артерії ділятована до 4,5 мм.

Функція аортального, легеневого і трикуспідального клапанів не порушена. Скоротливість міокарда добра, фракція викиду — 66–68%. Висновок: гіпертрофічна кардіоміопатія, асиметрична, обструктивна форма. Внутрішньосерцевий градієнт — 66–106 мм рт. ст. (рис. 6).

Для попередження виникнення життєво загрозованих аритмій дитині призначено атенолол у дозі 1 мг/кг 2 рази на добу і спостереження в кардіолога 1 раз на рік.

На консультації в ЛОР-лікаря діагностовано двобічну сенсоневральну приглухуватість II ступеня, більш виражену зліва. Вогнищева патологія з боку центральної нервової системи не виявлена. Консультація окуліста — Vis OD:OS=0,4:0,4. Очне дно — без патологічних змін.

Корекція зору — (-3). Діагноз — Змішаний астигматизм, амбліопія. На огляді в дитячого гінеколога патології з боку геніталій не виявлено.

Після параклінічних обстежень дитину скеровано на консультацію генетика та встановлено клінічний діагноз «Леопард синдром — синдром множинних лентиго».

Обговорення

Леопард синдром — рідкісне аутосомно-домінантне захворювання, яке є алельним варіантом синдрому Нунана, у 85% випадків це гетерозиготна мутація, що виявляється у 7, 12 та 13 екзоні PTPN11 гена, а також гена RAF1 і BRAF. Генетичні дослідження мутації проводяться в крові, війках хоріону та в амніотичній рідині. ЛС клінічно схожий на синдром Нунана і нейрофіброматоз 1-го типу. ЛС є аутосомно-домінантним захворюванням із повною пенетрацією і варіабельною експресивністю. Якщо уражений один із батьків, то існує 50-відсоткова імовірність виникнення цього захворювання в дітей. ЛС має бути запідозреним у дітей, у яких пренатально діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію. У такому разі необхідно проводити ДНК-тест.

Уперше цей синдром описано у 1936 р. Zeisler та Becker, які виявили у 24-річної жінки множинне ластовиння, кількість якого прогресивно збільшувалася від народження до пубертатного віку, килеподібну грудну клітку, гіпертелоризм очей, прогнатію та представили цей клінічний випадок на з'їзді Американської асоціації дерматологів [2, 3]. У 1966 р. Walther та інші науковці описали родину із порушеннями на ЕКГ, систолічним шумом і лентигінозом. У 1968 р. Matthews описав лентиго і порушення на ЕКГ. Через кілька десятиліть Gorlin та інші автори переглянули цю патологію і придумали акронім «Леопард синдром», який вже відображає значно ширше поняття захворювання [1]. У 1975 р. Voron та інші науковці презентували статтю, у якій представили діагностичні критерії синдрому та наголосили на дуже різноманітній клінічній картині синдрому.

Частота та поширеність ЛС не відома [1]. У літературі описано близько 200 клінічних випадків ЛС. У групі так званих нейро-кардіо-лицево-шкірних синдромів, ЛС є другим найчастішим після синдрому Нунана [4]. ЛС дуже часто пропускають або діагностують неправильно, оскільки клінічні ознаки можуть бути незначно вираженими.

Клінічно найбільш характерною ознакою синдрому є лентиги [1]. Характерними є зміни з боку обличчя, воно дисморфічне і суттєво змінюється з віком. Дисморфія обличчя є менш вираженою при народженні та у грудному віці. Гіпертелоризм очей, як правило, виявляється в усіх немовлят, а плоске перенісся і дисморфія вух – у 87% дітей. Птоз повік, низько посаджені, великі вуха та птеригіум шиї зустрічаються з меншою частотою (37%) [2]. Зміни з боку серцево-судинної системи відмічаються у близько 70% пацієнтів [5].

Найбільш характерними є зміни на ЕКГ. Відхилення електричної осі серця вліво, розташування осі у діапазоні -60 та -120 градусів. Ця ознака не завжди наявна, іноді може бути єдиною клінічною ознакою, відтак слугує важливою клінічною підказкою.

У 2007 р. італійські науковці Limongelli та інші автори опублікували власне дослідження, в якому встановили, що порушення на ЕКГ виникають у 75% пацієнтів, включаючи ознаки гіпертрофії лівого чи обох шлуночків, у 46% часто асоціюються із q-хвилями (19%), подовженим інтервалом QTc (23%) і порушеннями процесів реполяризації (42%) [5]. Порушення провідності діагностуються у 23%, а зміни зубця Р – у 19% пацієнтів.

У дослідженнях попередніх років вказано, що найчастішою серцевою аномалією в дітей із ЛС є стеноз легеневої артерії з або без дисплазії клапана. Але, за останніми дослідженнями, ця цифра є значно нижчою – 10–20%. Гіпертрофічна кардіоміопатія є найчастішою аномалією, що становить загрозу життю пацієнта із ЛС. Як правило, вона є асиметричною із задіяним лівим шлуночком у майже 80% випадків та асоціюється зі значною обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка. [5, 6]. У літературі описано летальні наслідки в пацієнтів із ЛС та гіпертрофічною кардіоміопатією [7].

Кардіоміопатія може бути вродженою, але клінічно маніфестує вже в пізньому дитинстві. Розвиток кардіоміопатії, як правило, передуює виникненню множинного лентиги, але гіпертрофія стінки міокарда може прогресувати паралельно з його виникненням. У літературі описано кілька клінічних випадків прогресуючої кардіоміопатії, яка спричинила смерть протягом першого місяця життя. Японські науковці в журналі *Circulation* у 2018 р. опублікували статтю, у якій зробили висновок про пришвидшену проліферацію кардіоміоцитів міокарда новонародженого із ЛС після гісто-

логічного дослідження міокарда. Дослідники провели імуногістохімічне дослідження нуклеарного протеїну, маркера клітинної проліферації Ki-67 (MIB-1), кількість якого значно підвищена в дітей із ЛС [10].

Також описано випадки пролапсу мітрального клапана, розщеплення стулок або його інші морфологічні аномалії у близько у 42% пацієнтів із ЛС. Менш часто ЛС асоціюється із дефектами міжпередсердної і міжшлуночкової перегородки, аномаліями коронарних артерій, аневризмою верхівки і некомпактним міокардом, множинними дефектами перегородки, ізольованим розширенням лівого шлуночка і фіброеластозом [5].

З боку шкіри характерне множинне лентиги, яке і є визначальною клінічною ознакою ЛС, часто воно може не виявлятися у грудному віці. Лентиги характеризуються плоскими, чорно-коричневими макулами, розміром 1–2 мм, поширеними переважно на обличчі, шиї, верхній частині тулуба, які не уражують слизові оболонки. У більшості випадків лентиги з'являється вже у віці 4–5 років, а їх кількість значно збільшується до досягнення пубертатного віку, що спостерігалось і в нашій пацієнтки.

Поява лентиги не пов'язана із впливом сонячних променів, що відрізняє його від веснянок. При гістологічному дослідженні лентиги характеризується накопиченням пігменту в дермісі та у глибших шарах дерми із збільшеною кількістю меланоцитів на одиницю площі шкіри. Також характерними є плями «кави з молоком», що виникають у близько половини пацієнтів та подібні до тих, що визначаються при нейрофіброматозі I типу, і виглядають значно темнішими у чорношкірих пацієнтів [6]. Ці плями можуть бути вродженими і виявляються, як правило, на долонях, підшвах, обличчі, шкірі голови та зовнішніх геніталіях. У деяких пацієнтів також визначаються ділянки гіпопигментації на шкірі.

Фізичний розвиток дітей із ЛС, як правило, нижчий за середній – у 25 % дітей спостерігається затримка росту (нижче 3 перцентилі за зростом) [8]. Але вага при народженні є нормальною або вищою за середню у третини дітей із ЛС [9].

Для ЛС характерними є аномалії скелету. Під час огляду виявляється широка килеподібна або запала грудна клітка – близько у 75% новонароджених. Прогнатія нижньої щелепи, сколіоз, гіпермобільність суглобів діагностуються рідко [8]. Характерними є зміни з боку

сечостатевої системи. Двосторонній крипторхізм виникає у близько 50% хлопчиків, часто діагностується гіпоспадія та гіпоплазія геніталій. Статеве дозрівання відбувається із затримкою, у дівчаток можлива гіпоплазія яєчників. З боку видільної системи можливі знахідки — підковоподібна нирка, проте рідко.

У близько 15–25% дітей із ЛС також виникає нейросенсорна глухота. Як правило, вона діагностується в ранньому дитинстві, проте можлива і в дорослому віці.

З боку нервової системи характерною є гіпотонія новонароджених, що призводить до затримки психомоторного розвитку. Труднощі в навчанні виникають у близько 30% дітей, а розумова відсталість виникає вкрай рідко. У літературі описані гематологічні ускладнення, такі як мієлодисплазія, гостра мієлоїдна лейкемія і нейробластома [9].

Висновки

Фенотип ЛС є надзвичайно гетерогенним із клінічними ознаками, що варіюють від незначної дисморфії обличчя і множинних лентиг до тяжкої форми гіпетрофічної кардіоміопатії, розумової відсталості та глухоти. Наявність множинних лентиг дає змогу запідозрити синдром і провести ретельне клінічне та генетичне обстеження.

Відсутність лентиг в ранньому дитинстві та схожість клінічних ознак із синдромом Нунана утруднює ранню діагностику синдрому.

Найчастіше у дітей із ЛС діагностується гіпетрофічна кардіоміопатія, яка має бути під ретельним контролем кардіолога для попередження раптової серцевої смерті.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Gorlin RJ, Anderson RC, Moller JH. (1971). The Leopard (multiple lentiginos) syndrome revisited. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 7 (4): 110–115.
2. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. (2008). Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 3: 13.
3. Morteza Moatamedi A, Mohammad Derakhshan. (2019). Leopard syndrome: a case report and literature review. *Clinical Medicine.* 19 (3): s23.
4. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG (2006). Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nat Med.* 12: 283–285. 10.1038/nm0306-283.
5. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, Versacci P, Calabro R, De Zorzi A, Di Salvo G, Syrris P, Patton M, McKenna WJ, Dallapiccola B, Calabro R. (2007). Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol.* 100: 736–741. 10.1016/j.amjcard.2007.03.093.
6. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, Wilson M, Calabro R, Pizzuti A, Dallapiccola B (2004). Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentiginos LEOPARD syndrome. *J Med Genet.* 41: e68-10.1136/jmg.2003.013466.
7. Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabro R, Digilio MC, Maddaloni V, Gagliardi G, Di Salvo G, Iacomino M, Marino B, Dallapiccola B, Calabro R (2008). Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A.* 46: 620–628.
8. Gorlin JR, Cohen MM, Levn LS: Leopard syndrome. *Syndromes of the head and neck.* Edited by: Gorlin JR, Cohen MM, Levn LS. (1990). New York: Oxford University Press: 461-464.
9. Ucar C, Calyskan U, Martini S, Heinritz W (2007). Acute myelomonocytic leukemia in a boy with LEOPARD syndrome (PTPN11 gene mutation positive). *J Pediatr Hematol Oncol.* 28: 123–125.
10. Yu Nakagama, Ryo Inuzuka, Kayoko Ichimura, Munetoshi Hinata, Hiroki Takehara, Norihiko Takedo. (2018). Accelerated Cardiomyocyte proliferation in the heart of a neonate with LEOPARD Syndrome-associated Fatal Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure.* 11: 1–3.

Відомості про авторів:

Мальська Андріана Андріївна — к.мед.н., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а; тел. +38 (032) 260-01-88. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>

Куриляк Ольга Борисівна — к.мед.н., обласний дитячий кардіолог, КНП ЛОР ЛОДКЛ ОХМАТДИТ. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>

Стаття надійшла до редакції 03.07.2019 р.; прийнята до друку 18.11.2019 р.

Strasbourg, 29 November 2019

**COMMITTEE ON BIOETHICS (DH-BIO)
COUNCIL OF EUROPE**



DH-BIO (2018) 22 Final
(Provisional version)

STRATEGIC ACTION PLAN ON HUMAN RIGHTS AND TECHNOLOGIES IN BIOMEDICINE (2020–2025)

Adopted by the DH-BIO at its 16th meeting (19–21 November 2019)

INTRODUCTION

1. We are now at a turning point in human rights in biomedicine. This became evident during the International Conference that was held in Strasbourg on 24–25 October 2017 on the occasion of the 20th anniversary of the Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo Convention), the only international legally binding instrument exclusively concerned with human rights in biomedicine. The Conference concluded that the principles enshrined in the Oviedo Convention remain of crucial relevance and that, in the 20 years since the Convention came into force, important new human rights challenges have emerged that need to be addressed.
2. Bioethics is often construed as a «culture of limits». However, its role should be to accompany progress in science and to reflect on and to protect and promote human rights. Bioethics serves to safeguard human rights principles and goes to the heart of how we want to shape both the lives of individuals and the broader society. Human rights challenges are posed by scientific and technological developments as well as by the evolution of established practices in the biomedical field.
3. New technologies are emerging, for instance in the field of genetics, and some technologies, such as those involving artificial intelligence and big data, are being combined to produce new applications. The application of emerging and converging technologies in biomedicine results in a blurring of boundaries, between the physical and the biological sciences, between treatment and research, and between medical and non-medical purposes. Although they offer significant opportunities within and beyond the field of biomedicine, they also raise new ethical challenges related to inter alia identity, autonomy, privacy, and non-discrimination. The Committee on Bioethics has been discussing these emerging and converging technologies for some time and has developed considerable expertise in addressing the human rights challenges posed by them.
4. Important human rights challenges are also emerging through established practices in the field of biomedicine. Changes in the perception of the decision-making capacity in children, persons with mental health difficulties, and vulnerable older persons, are prompting reconsideration of

the balance between protection and respect for autonomy. In addition, important demographic changes, such as migration and ageing populations, coupled with budgetary restrictions in healthcare, are resulting in new or increasing barriers to accessing healthcare services. At the same time, there is unprecedented scientific progress, which results in innovative therapies that are not always available or affordable to disadvantaged individuals and groups. This development indicates that, in addition to the traditional focus on patient's rights, there is a need to guarantee equitable access to healthcare.

5. The Council of Europe is uniquely placed to address these developments through its Committee on Bioethics with regard to the Oviedo Convention, and has an important role in being a forum for continuous reflection and discussion to root the answers to new ethical challenges in human rights and shared European values.

Vision and approach of the Strategic Action Plan

The vision and approach of the Strategic Action Plan are to protect human dignity and the human rights and fundamental freedoms of the individual with regard to the application of biology and medicine. The Strategic Action Plan puts particular emphasis on addressing the challenges posed by new technological developments and by the evolution of established practices in the field of biomedicine.

6. In January 2018, a drafting group was established to elaborate the Strategic Action Plan. A number of drafting group meetings were held, the fruits of which were presented and discussed during plenary meetings of the Committee on Bioethics, notably in June and November 2018 and in June 2019. The feedback received from member States' delegations was incorporated in the Strategic Action Plan. To ensure synergy with others information was provided to, and exchanges held with, a number of Council of Europe committees. There were also exchanges with a number of intergovernmental bodies as a means of developing long-term strategic co-operation. The Strategic Action Plan was adopted by the Committee on Bioethics at its 16th meeting in Strasbourg on 19–21 November 2019.
7. The Strategic Action Plan was developed by the Committee on Bioethics based on a number of preparatory studies, replies to questionnaires, and the findings of international conferences. The Strategic Action Plan also considers the work that has been done or that is currently under way in other Council of Europe committees and other intergovernmental organisations.
8. The Strategic Action Plan is built on four thematic pillars. Three of these pillars correspond to three critical human rights aspects that are affected by the new developments: governance of technologies; equity in healthcare; and physical and mental integrity. The fourth pillar is transversal and concerns co-operation and communication. These pillars contain strategic objectives and actions.
9. Priority actions for the 2020–2025 reference period were determined on the basis of several criteria, including the demonstrated need; the feasibility in light of available resources, expertise, and time; the impact on Council of Europe member States and their populations; the potential to elicit changes in policy or practice over the longer term; and opportunities to pool resources and increase impact through co-operation with the other committees of the Council of Europe and/or with other intergovernmental organisations. The range of activities has also been balanced to ensure that due attention is given to building on previous work by the Committee on Bioethics and to the implementation of previously elaborated tools.
10. The proposed actions take into account complementarity and co-operation with internal and external key partners. Several issues identified as posing important human rights challenges in

the field of biomedicine, such as migrant health, have not been included because they are already being comprehensively addressed by other bodies. Further, it should be noted that various actions should be considered as building blocks for future work to be extended beyond the lifetime of the current Plan.

11. The timeline introduced at the end of the Strategic Action Plan outlines the expected year of delivery of the outcomes of the actions. In realising a specific action, the Committee on Bioethics intends to initiate work well in advance of the expected year of delivery and a number of modalities will be determined, including the establishment of drafting groups, the commissioning of expert reports, and the organisation of seminars.

Protecting Human Rights in New Technological Developments and in the Evolution of Established Practices in the Field of Biomedicine

GOVERNANCE

Embedding human rights in the development of technologies which have an application in the field of biomedicine.

Fostering public dialogue to promote democratic governance and transparency in the field of biomedicine.

EQUITY

Promoting equitable and timely access to appropriate innovative treatments and technologies in healthcare.

Combating health disparities created by social and demographic changes in Council of Europe member States.

INTEGRITY

Strengthening children's participation in the decision-making process on matters regarding their health.

Safeguarding children's rights in relation to medical practices which have future or long-term implications for them.

Safeguarding the rights of persons with mental health difficulties.

CO-OPERATION AND COMMUNICATION

Developing long-term strategic co-operation with Council of Europe committees and other intergovernmental bodies working the field of bioethics.

Ensuring the communication and dissemination of the outputs of the Committee on Bioethics to internal and external stakeholders in order to maximise their uptake and utility.

GOVERNANCE OF TECHNOLOGIES

12. Research and innovation are particularly difficult to govern because they create novelty and surprise. Rolling out technology into society is a complex and unpredictable process. The full extent of the risks and unintended consequences of a given innovation can only be fully appreciated with experience, and by that time, control and change can be difficult, if not impossible, as the technology becomes embedded in social infrastructures or human culture. The ways in which technology is steered and controlled have significantly changed. Whereas before technology was governed mainly by national governments that adopted regulations to protect the rights and freedoms of citizens, new technologies are now governed in more heterogeneous and flexible ways by a variety of stakeholders, arguably with less focus on the protection of human rights.
13. Governance frameworks are necessary to optimise the chances of stimulating innovation that contributes to human flourishing, whilst minimising applications that have negative consequences for individuals and society. Therefore, the first pillar of the Strategic Action Plan addresses the governance of technologies, emphasising that it is necessary to change the way in which technologies with an application in biomedicine are governed. Governance models are required to guarantee that the protection of human rights is a guiding consideration throughout the entire process of research, development, and application. In addition, ongoing dialogue between the public, scientists, and policy makers should be ensured so that technological developments are robustly deliberated, democratic, and legitimate.

Embedding human rights in the development of technologies which have an application in the field of biomedicine.

14. Technological innovation often creates its own dynamic. Major technological breakthroughs in fields such as artificial intelligence, genome editing, and neurotechnology have the potential to advance biomedicine and healthcare. However, uncertainty exists about the impact and direction of these developments. For example, artificial intelligence is increasingly proficient in diagnostics but depends on massive amounts of patient data which may impact on transparency and patient trust, thereby necessitating the provision of guidance for healthcare professionals. Genome editing techniques which introduce inheritable changes in the human genome raise serious concerns about the possibilities of irreversible harm to future persons. Developments in neurotechnologies, such as deep brain stimulation, brain-computer interfaces, and artificial neural networks, raise the prospect of increased understanding, monitoring, but also of control of the human brain, raising issues of privacy, personhood, and discrimination.
15. The role of governance in biomedicine is often restricted to facilitating the applications of technology and to containing the risks that come to light. In this way, human rights considerations will only come into play at the end of the process, when the technological applications are already established, and the technological pathways often have become irreversible. To overcome this problem, there is a pressing need to embed human rights in technologies which have an application in the field of biomedicine. This implies that technological developments are from the outset oriented towards protecting human rights. For that reason, governance arrangements need to be considered which seek to steer the innovation process in a way which connects innovation and technologies with social goals and values.

Actions:

– **Examining Article 13 of the Oviedo Convention in the light of developments in gene editing technologies.**

In its statement of December 2015 on gene editing technologies, the Committee on Bioethics made a commitment to examining the ethical and legal challenges raised by genome editing technologies in the light of the principles laid down in the Oviedo Convention. To this end, this action necessitates an examination of the practical and legal implications of Article 13 of the Oviedo Convention as it relates to the use of gene editing technologies in the context of research, and of clinical applications of gene editing in somatic cells and the germline. The examination may indicate a need to clarify or amend Article 13.

– **Assessing the relevance and sufficiency of the existing human rights framework to address the issues raised by the applications of neurotechnologies.**

Applications in the field of neurotechnology raise issues of privacy, personhood, and discrimination. It therefore needs to be assessed whether these issues can be sufficiently addressed by the existing human rights framework or whether new human rights pertaining to cognitive liberty, mental privacy, and mental integrity and psychological continuity, need to be entertained in order to govern neurotechnologies. Alternatively, other flexible forms of good governance may be better suited to regulating neurotechnologies.

– **Developing a report on the application of AI in healthcare, in particular regarding its impact on the doctor-patient relationship.**

Artificial Intelligence (AI) has the potential to improve diagnostic and therapeutic outcomes for patients. Although deep learning algorithms in a variety of tasks in radiology and in medicine generally have demonstrated significant promise, it is likely to be several years before AI is mainstreamed into the healthcare domain. The predictive capability of AI raises concerns about privacy and discrimination. Moreover, as AI evolves, it will create new complexities for the doctor-patient relationship. In the light of these challenges, the Committee on Bioethics intends to prepare a report highlighting the role of healthcare professionals in respecting the autonomy, and right to information, of the patient, and in maintaining transparency and patient trust as critical components of the therapeutic relationship.

Fostering public dialogue to promote democratic governance and transparency in the field of biomedicine.

16. In order to guarantee that the directions of innovation and the ethical challenges raised by technological developments are robustly deliberated, governance should go hand in hand with broad and informed public dialogue. Fostering a dialogue between the public, scientists, and policy makers should promote democratic governance and transparency in the field of biomedicine. This can assist policy makers in public consultations and, therefore, in ascertaining the most appropriate governance models needed for biomedical technologies and their applications. This is in line with Article 28 of the Oviedo Convention which states «that the fundamental questions raised by the developments of biology and medicine are the subject of appropriate public discussion in the light, in particular, of relevant medical, social, economic, ethical and legal implications, and that their possible application is made the subject of appropriate consultation».

Actions:

– **Translating the Guide to public debate on human rights and biomedicine in non-official languages and disseminating it in Council of Europe member States.**

The Guide to public debate, presented at the high-level seminar held in Strasbourg on 4 June 2019, is a tool for policy makers to help them engage with the public. It aims at raising public awareness, promoting discussion between different actors, groups, and individuals, including those who are marginalised and disadvantaged, and at facilitating consultation of the public by authorities with a view to making policy decisions. Translating the Guide to public debate into non-official languages and dis-

seminating it will foster public debate initiatives in Council of Europe member States, including in countries and regions where public debate is less developed.

– **Promoting dialogue amongst the public, practitioners, and policy makers to ensure that patient and public interest is a key priority in the development and regulation of genomic medicine.**

The future success of personalised medicine depends upon access to and sharing of exceptionally large amounts of genomic and other health data from patients and healthy individuals. The concept of solidarity recognises our common vulnerability to illness, and that we will all need healthcare at some point in our lives. Solidarity emphasises the willingness to accept certain potential costs (e.g. sharing our genetic data) in order to realise the common good, in this case better healthcare. Altruism and solidarity are intertwined with the principle of reciprocity. In agreeing to share genetic information, this gives rise to certain obligations on the part of researchers, healthcare professionals, and the state. These include providing information to data donors, including in relation to incidental findings, robust governance mechanisms, and equitable access to the treatments developed. In the interests of patients and the general public, the Committee on Bioethics intends to promote a dialogue between the public, practitioners, and policy makers on how to incorporate the principle of reciprocity in the governance of genomic medicine.

EQUITY IN HEALTHCARE

17. Since the adoption of the Oviedo Convention, developments in biomedicine and in society have taken place that result in increasing disparities in access to healthcare. For instance, an increasing number of innovative treatments and healthcare technologies have entered the market yet, because of their price, may not be accessible to everyone. In a parallel development, broader social and demographic changes (e.g. ageing populations and migration) are causing some groups in society to systematically face more difficulties in accessing healthcare. These difficulties are compounded by budget cuts which are putting pressure on healthcare systems and are increasing the risk of inequities in healthcare. These inequities are especially harmful for individuals and groups who are already disadvantaged.
18. The second pillar of the Strategic Action Plan addresses the increasing risk of health disparities by promoting equity, in accordance with the right to equitable access to healthcare pursuant to Article 3 of the Oviedo Convention. This obliges States Parties to the Convention to adopt the necessary measures to prevent discrimination, thereby implying the identification, reduction, and ultimately elimination of disparities in access to existing and new treatments and technologies. This necessitates special efforts to improve access for disadvantaged individuals and groups, and to ensure that new developments do not create or exacerbate existing disadvantage.

Promoting equitable and timely access to appropriate innovative treatments and technologies in healthcare.

19. New developments in healthcare hold the promise of greatly improved health but can entail, at the same time, risks of deepening inequalities and new forms of discrimination and marginalisation. For instance, innovative treatments, such as for cancer, multiple sclerosis or very rare medical conditions, are often expensive and may only be affordable to a small portion of the population. Similarly, new healthcare technologies, such as health apps, telemedicine, and healthcare assistive robots, may only be available to those who possess the knowledge, skills, and financial means to use them. Consequently, it is necessary to encourage member States to ensure that new treatments and healthcare technologies are made available in an equitable and timely manner.

Action:

– **Elaborating a draft Recommendation on equitable and timely access to innovative treatments and technologies in healthcare systems.**

It is essential that innovative treatments and new healthcare technologies are made available in an equitable and timely manner. However, in view of the competing demands on healthcare services, it may be a challenge to know how best to achieve this goal. To assist member States, the Committee on Bioethics intends to prepare a Recommendation laying down principles to ensure that patients may benefit timely and affordable access to safe and effective medicines, and that fairness and consistency in decision making regarding equitable access to the products of innovation are promoted.

The Recommendation, while allowing flexibility at member State level, would ensure that decisions regarding access to innovative treatments and interventions would take account of fundamental principles such as justice and beneficence. Moreover, a harmonised framework across member States would help to combat inequities between them and to empower them. This is especially relevant considering that many citizens travel between states to access innovative treatments and technologies, which is a challenge for all member States.

Combating health disparities created by social and demographic changes in Council of Europe member States.

20. There is concern that existing healthcare resources are less accessible to certain patient populations because of their particular social circumstances. More specifically, the issue of equitable access to healthcare for older persons is an enduring challenge for member States. For instance, older persons frequently experience difficulties when accessing basic healthcare as a result of age-based rationing, priority-setting, and poorly founded concerns regarding their capacity to make healthcare decisions. In addition, access to clinical trials and innovative treatments and healthcare technologies often depends on information found on the internet and social media which may be more difficult for older persons to glean. Combating such health disparities is therefore important, for instance by making healthcare services and resources more accessible to older persons and by training healthcare professionals to ascertain their level of health literacy and capacity to participate in decision-making. Such efforts are consistent with, and build on, Recommendation CM/Rec(2014)2 of the Committee of Ministers to member States on the promotion of human rights of older persons.

Action:

– **Developing a Guide to health literacy for older persons in order to empower them to access health care of appropriate quality on an equitable basis with other groups in society.**

It has been well documented that older persons experience difficulties in exercising their right to access health care services. This has become even more challenging as a result of the emergence of innovative treatments and new healthcare technologies that are very expensive and may require specific knowledge and skills to obtain. At the same time, established practices in healthcare have become more patient centered and attentive to human rights, in a way that increasingly recognises the rights and decision-making capacity of older persons. To this end, it is essential that they understand health information and know what healthcare services are available and how best to access them. In response to this need, the Committee on Bioethics intends to prepare a Guide to health literacy for older persons in order to empower them to be more effective advocates in accessing healthcare services and in making appropriate decisions regarding their health.

EQUITY IN HEALTHCARE

21. Technological developments in the field of biomedicine create new possibilities for intervention in individual behaviour. For instance, certain technologies raise the prospect of increased understanding, monitoring, and control of the human brain, while other developments allow for the permanent health monitoring of individuals. These developments raise novel questions relating to autonomy, privacy, and even freedom of thought. Moreover, the evolution of existing practices, such as the collection and sharing of genomic and health data, may give rise to similar concerns. There should also be consideration of other important social trends (e.g. pressure of social media on young people) and changing societal perceptions in how to balance the protection and respect for autonomy of children, persons with mental health difficulties, and vulnerable older persons, with increased recognition of their decision-making capacities.
22. In the light of these developments, the third pillar of the Strategic Action Plan addresses concerns for physical and mental integrity. Guaranteeing respect for a person's integrity in the sphere of biomedicine is one of the central tenets of the Oviedo Convention. This is understood as the ability of individuals to exercise control over what happens to them with regard to, inter alia, their body, their mental state, and the related personal data.

Strengthening children's participation in the decision-making process on matters regarding their health.

23. There are changes in the general perception of the autonomy and protection of children regarding their capacity to participate in decision-making. This is confirmed and endorsed by human rights instruments, notably the UN Convention on the Rights of the Child, which recognises that children are rights-holders with a progressively evolving ability to make their own decisions. However, on matters concerning their health and general well-being, there is uncertainty as to how the increased recognition of their decision-making capacity should be addressed. Finding the right balance between autonomy and protection is a challenge when considering that children's rights are situated within a larger set of parental rights and responsibilities which also focus on their best interests.

Action:

– **Developing a Guide to good practice concerning the participation of children in the decision-making process on matters regarding their health.**

Acknowledging the need to recognise the evolving nature of the decision-making capacity of children also in matters regarding their own health, the Committee on Bioethics intends to prepare a Guide, containing principles and good practices, to involving children in medical decision making. This will include consideration of the rights of the child, the rights and responsibilities of the child's legal representatives, and the child's interests interconnected with those of their family members. The Guide should primarily target healthcare professionals but should also be accessible to the children's parents and/or legal representatives.

Safeguarding children's rights in relation to medical practices which have future or long-term implications for them.

24. Every child is a rights holder in his or her own capacity as recognised in Article 14 of the UN Convention on the Rights of the Child. The child's autonomy can be conceptualised as «the child's right to an open future», meaning a right to have one's future options kept open until one can make one's own decisions. The content of the right to an open future therefore includes restrictions on what parents (and others) can do for children, and, on some interpretations, indicates what parents (and others) ought to provide children with. There are challenges regarding

the most appropriate interventions which parents and others should be allowed to take in order to safeguard the health of the child. In this respect, the discussion on intersex children may provide elements that would be also relevant for other medical practices having future or long-term implications for the child.

Action:

– **Organising a seminar on relevant legislation and good practices with regard to early intervention on intersex children.**

Resolution 2191(2017) of the Parliamentary Assembly of the Council of Europe on promoting the human rights of and eliminating discrimination against intersex people calls for «medically unnecessary, sex-«normalising» surgery» on intersex babies to be prohibited, along with other treatments practiced on intersex children and young people without their informed consent. It recommended to carry out further research into the long-term impact of these treatments and to ensure that, unless there is an immediate risk to the life of a child, altering the sex characteristics of children is postponed until the child can participate in the decision. In response, the Committee on Bioethics intends to organise a seminar focusing on how the Resolution can be upheld in practice, by identifying good practices in dealing with interventions on intersex children

Safeguarding the rights of persons with mental health difficulties.

25. The issue of mental health is expected to be one of the biggest challenges facing healthcare systems in the future. Mental healthcare should be treated no differently to physical healthcare in that a human rights-based approach should be adopted in both. It is vital that the rights and self-determination of all patients, including persons with mental health difficulties, be promoted and that they may actively participate to the greatest possible extent in all decisions regarding their treatment and care. In this context, the development and use of voluntary measures and practices in mental healthcare should be promoted.

Actions:

– **Elaborating a legal instrument to protect the human rights and dignity of persons with mental disorders with regard to involuntary placement and/or involuntary treatment.**

The deprivation of liberty involved in involuntary admission and treatment impacts on a person's right to freedom from cruel, inhuman or degrading treatment (Article 3), right to liberty (Article 5), and the right to respect for private life (Article 8) as enshrined in the European Convention on Human Rights. In this connection, Article 5 of the Oviedo Convention refers to the principle of free and informed consent for any medical treatment. Article 7 of the Oviedo Convention constitutes an exception to the general rule of consent for the protection of persons who have a mental disorder. To this end, three conditions must be satisfied: the person must have a serious mental health problem; the treatment must aim to alleviate the mental health problem; and without treatment of the mental health problem, serious harm to their health is likely to result. More recently, Recommendation Rec(2004)10 of the Committee of Ministers has detailed the conditions under which a person may be subjected to compulsory medical treatment (Article 18) and the conditions for involuntary treatment (Article 19). The Committee on Bioethics seeks to build on its previous work in this area to ensure that involuntary detention of persons is a last resort and, in this case, when strictly necessary, that the human rights and dignity of patients are consistently and effectively upheld.

– **Developing a Compendium of good practice to promote voluntary measures in the field of mental healthcare.**

In mental healthcare for persons with psychosocial disabilities the focus is shifting towards avoiding recourse to involuntary measures. To assist member States in this shift, the Committee on Bioethics intends to develop a Compendium of good practice to promote voluntary measures in mental healthcare, both at a preventive level and in situations of crisis, by focusing on examples in member States.

CO-OPERATION AND COMMUNICATION

26. Many of the challenges raised by new developments in biomedicine necessitate effective and efficient co-operation with other organisations and bodies. This is an opportunity to share knowledge, experience, and skills. It also allows for the pursuit of mutual interests and the realisation of common goals in innovative ways, with synergy and without duplication of resources. The importance and relevance of such co-operation is reflected in the objective of the UN Interagency Committee on Bioethics to which the Council of Europe is an associate member. Co-operation concerns both normative and methodological aspects, i.e. how and on what issues the Committee on Bioethics should co-operate with other actors in the field. All actions should be visible, and achievements strategically communicated to raise awareness and to inform public policy. Consequently, the fourth pillar of the Strategic Action Plan is focused on transversal co-operation and communication as a prerequisite for achieving the strategic objectives in the Strategic Action Plan.

Developing long-term strategic co-operation with Council of Europe committees and other intergovernmental bodies working in the field of bioethics.

27. The resources of the Committee on Bioethics should be deployed to maximise its efficiency and to ensure that it makes a unique contribution to the challenges presented to it. It is therefore essential for the Committee to develop long-term strategic co-operation with other actors in the field of bioethics, both within and outside of the Council of Europe.

Actions:

– **Reviewing the working methods of the Committee on Bioethics in order to elaborate a Framework for effective co-operation with Council of Europe committees and other intergovernmental organisations working in the field of bioethics.**

In view of the need to ensure effective co-operation, the Committee on Bioethics considers it important to review its working methods and to elaborate a standardised mechanism for co-operation with other bodies. A framework should set out ways to prioritise requests to comment on initiatives from other bodies and to strengthen collaboration with the Parliamentary Assembly of the Council of Europe, other Council of Europe committees, other intergovernmental organisations working in the field of bioethics, and policy makers at member State level, in order to best achieve shared objectives.

– **Establishing links and co-operation with National Training Institutions to help diffuse the HELP course on bioethics in Council of Europe member States.**

The European Programme for Human Rights Education for Legal Professionals (HELP), together with the Bioethics Unit of the Council of Europe, have developed an online training course on bioethics. The course addresses ethical and legal issues raised by developments in the field of biomedicine and brings attention to the principles enshrined in legal instruments developed by the Committee on Bioethics and other committees and bodies of the Council of Europe, and adopted by the Committee of Ministers, as well as to relevant case law of the European Court of Human Rights. To raise awareness of key human rights principles in the biomedical field and to encourage interdisciplinary interaction and learning, the Committee on Bioethics intends to diffuse its HELP course on bioethics not only to legal professionals but also to health professionals and other categories of users. This includes its roll-out in cooperation with the National Training Institutions for legal and health professionals.

Ensuring the communication and dissemination of the outputs of the Committee on Bioethics to internal and external stakeholders in order to maximise their uptake and utility.

28. To raise awareness of human rights principles and the challenges raised by developments in the field of biomedicine, it is important for the work of the Committee on Bioethics to be widely communicated and rendered more visible to all stakeholders. This will facilitate an increased understanding of the contribution of the Committee on Bioethics, and of the Council of Europe more generally, to protecting human rights in the field of biomedicine. It is therefore essential for the Committee on Bioethics to develop effective dissemination strategies for its outputs which are accessible to a wide range of different relevant stakeholders. This helps to inform public policy. This will require considering the most effective ways to communicate outputs to target audiences and to engage stakeholders throughout the process. In this regard, it is important to recognise that young people should be a key focal point for bioethical deliberations, considering that they will experience the impacts of emerging and converging technologies and that they will be shaping the future of society.

Actions:

– **Developing an annual online Bulletin covering the work of the Committee on Bioethics, bioethical developments in Council of Europe member States, and the case law of the European Court of Human Rights.**

To ensure communication and dissemination of bioethical developments in the Council of Europe, an annual online bulletin oriented towards lay audiences should be developed. The bulletin should provide information on the work of the Committee on Bioethics and its impact on Council of Europe member States, the work of organs, committees and other bodies of the Council of Europe in the field of biomedicine, relevant case law of the European Court of Human Rights, and bioethical developments in Council of Europe member States. The bulletin intends to serve as a platform for information to be shared between member States which makes connections between States with similar interests. It should also serve as a useful means of communicating and promoting the work of the Committee on Bioethics and the Council of Europe to relevant third parties.

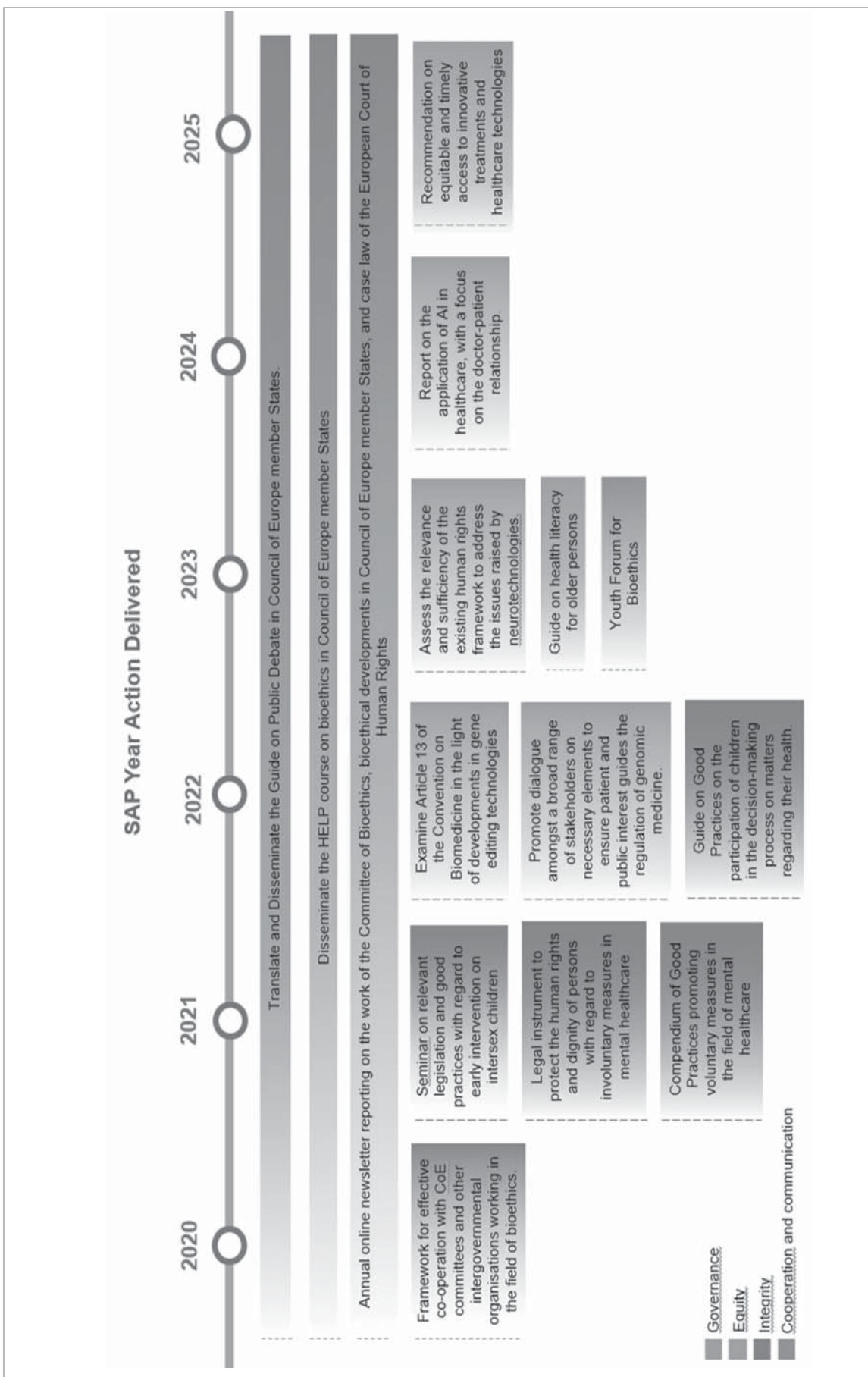
– **Hosting a Youth Forum for Bioethics to provide young people with an opportunity to share their views on bioethical topics and to inform the work of the Committee on Bioethics.**

As a way to bring the voice of European youth into bioethics discussions at the Council of Europe, the Committee on Bioethics intends to host a (one-off) Youth Forum. The Forum should provide a space for younger people to interact with the Committee on Bioethics and to provide input on bioethical issues, thereby empowering them to represent and advocate their needs and interests. Moreover, it will provide the Committee on Bioethics with valuable insights from younger people to inform its own work. The Youth Forum should, where appropriate, act as a model that could be used in the future.

IMPLEMENTATION

Timeframe: The Strategic Action Plan is intended to be implemented within a timeframe of six years (2020–2025).

Methodology: The proposed actions will be carried out in the light of the principles set out in the Oviedo Convention and its Additional Protocols, in the relevant Recommendations of the Committee of Ministers, as well as in reports, guides, and position statements issued by the Committee on Bioethics. The findings of the International Conference on the 20th Anniversary of the Oviedo Convention, the International Conference on Emerging Technologies and Human Rights, and the High-Level Seminar on International Case-Law in Bioethics will also be used as a basis. The proposed actions take into account complementarity and co-operation with other Council of Europe bodies and other relevant intergovernmental organisations.



The timeline indicates the year in which it is estimated that the action will be delivered; work will be initiated in advance of the year indicated as there may be a number of sub-actions required to realise the final outcome.

Gender equality and diversity: Throughout the implementation of the Strategic Action Plan, gender equality and respect for diversity will be ensured, in particular in partnership with the Gender Equality Rapporteur designated by the Committee on Bioethics. Gender balance and respect for diversity will be promoted in the composition of working groups and panels and in the appointment of rapporteurs, chairs, and external experts. An approach that is sensitive to gender equality and diversity has been integrated in the process of identifying priorities for the Strategic Action Plan and gender equality and diversity specific challenges that may arise during the implementation of its actions will be monitored, evaluated, and addressed.

Leadership: The actions proposed under the Strategic Action Plan are intended to be carried out under the responsibility of the Committee on Bioethics and, where appropriate, in co-ordination with other Council of Europe bodies or intergovernmental organisations.

Funding: The implementation of actions will be covered by existing budgetary allocations provided from the Council of Europe's Ordinary Budget. For some actions, such as translating and disseminating the Guide to public debate on human rights and biomedicine, the roll-out of the HELP course on bioethics, and the DH-BIO Youth Forum, the implementation depends on voluntary contributions.

Reporting: The Committee on Bioethics will prepare mid-term and final reports to be communicated to the Steering Committee on Human Rights and to the Committee of Ministers. The mid-term report will contain a review of progress in respect of the objectives and actions in the Strategic Action Plan, and an assessment of their ongoing relevance.

LIST OF SOURCES

- Proceedings of the International Conference on the 20th Anniversary of the Oviedo Convention: Relevance and Challenges, 24–25 October 2017, Strasbourg, available at <https://rm.coe.int/english-proceedings-20-anni/168089e570>
- Rapporteur Report on the International Conference on the 20th Anniversary of the Oviedo Convention: Relevance and Challenges, 24–25 October 2017, Strasbourg, available at <https://rm.coe.int/oviedo-conference-rapporteur-report-e/168078295c>
- Committee on Bioethics. The Rights of Children in Biomedicine: Challenges Posed by Scientific Advances and Uncertainties. Report prepared by Zillen, Kavot; Garland, Jameson and Slokenberga, Santa. Uppsala University, 2017, available at <https://rm.coe.int/16806d8e2f>
- Committee on Bioethics. From Law to Practice: Towards a Roadmap to Strengthen Children's Rights in the Era of Biomedicine. Report prepared by Liefwaard, Ton; Hendriks, Aart and Zlotnik, Daniella. Universiteit Leiden, 2017, available at <https://rm.coe.int/leiden-university-report-biomedicine-final/168072fb46>
- Proceedings of the High Level Seminar on International Case-Law in Bioethics: Insight and Foresight, 5 December 2016, Strasbourg, available at <https://rm.coe.int/proceedings-caselaw/1680736452>
- Proceedings of the International Conference on Emerging Technologies and Human Rights, 4–5 May 2015, Strasbourg, available at <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680495b44>
- Committee on Bioethics. Report on Ethical Issues Raised by Emerging Sciences and Technologies. Report prepared by Strand, Roger and Kaiser, Matthias. Bergen University, 2015, available at <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168030751d>
- Committee on Bioethics. From Bio to NBIC Convergence – From Medical Practice to Daily Life. Report prepared by van Est, Rinie; Stemerding, Dirk; Rerimassie, Virgil; Schuijff, Mirjam; Timmer, Jelte and Brom, Frans. The Hague, Rathenau Instituut, 2014, available at <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680307575>

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. Sity: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498-08-80
+3 097 110-34-20
pediatr@med-expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

«Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

«Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Журнали «Сучасна педіатрія. Україна» та «Хірургія дитячого віку. Україна» включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (наказ МОН України № 612 від 7.05.2019 р.).

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.