

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

имени академика Е.М. Лукьяновой

9 771992 589002



1 (65) 2016

Наш подписной индекс 22811

АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

Алгоритм регистрации  
в международном  
реестре ученых ORCID  
стр. 17

Обновленные правила  
подачи статей  
стр. 134

DOAJ DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL

WorldCat®

crossref

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
LIBRARY.RU

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС  
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ  
Science Index\*

ULRICHSWEB™  
GLOBAL SERIALS DIRECTORY

INFOBASE INDEX

Academic  
Resource  
Index  
ResearchBib

Scientific Indexing Services

**Нова система  
захисту**

**КЛЕКСАН®**  
еноксапарин



- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями<sup>1</sup>
- Наявність мультидозового флакона<sup>2</sup>
- Тепер у шприц-дозі з захисною системою голки<sup>2</sup>



**Доведений та передбачуваний захист<sup>1</sup>**

Показання<sup>2</sup>: профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які перебувають на постільному режимі у зв'язку із гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням при наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу (процедура в середньому триває близько 4 годин або менше); лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. Поширені побічні реакції: геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомне та зворотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічні реакції, остеопороз, гіперкаліємія. Повну інформацію про побічні ефекти та використання ви можете знайти в інструкції для медичного застосування препарату Клексан®.

<sup>1</sup> Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170.

<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Клексан®. Р. С. UA/10143/01/01, наказ МОЗ № 715 від 10.10.2014; Р. С. UA/7181/01/01, наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Р. С. UA/7182/01/01, наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. SAUA.ENO.15.07.0130.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»  
Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00. www.sanofi.ua

  
SANOFI



**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**  
**ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ**  
**Научно-практический журнал**  
**ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ**  
**Науково-практичний журнал**

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

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

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

**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**

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

**Постановою Президії ВАК України № 1-05/4 від 26.05.2010 р. журнал «Перинатологія та педіатрія» включено до переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук.**

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

**ВИДАВЦІ**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ» НАМН УКРАЇНИ**  
**ВИДАВНИЦТВО «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»**

Атестовано Вищою атестаційною комісією України № 1-05/4 від 26.05.2010 р.  
Адреса для листування: Україна, 04211, м.Київ-211, а/с 80,  
E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua); [seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
<http://med-expert.com.ua/>

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 15781-4253 ПР від 24.09.2009 р.  
Видається з 1999 р.

**Періодичність виходу — щоквартально**

**Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» Протокол № 4 від 30.03.2016 р.**

Підписано до друку 30.03.2016 р.

Формат 60x90/8. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 8000 прим. Зам. №30.03/01 від 30.03.2016

Видруковано у друкарні «Аврора-принт».

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи: А00 № 777897 від 06.07.2009 р.  
м. Київ, вул. Причальна, 5, тел. (044) 550-52-44

Передплатити «Перинатологію та педіатрію» можна в будь-якому поштовому відділенні.

**Передплатний індекс 22811**

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

**Журнал «Перинатологія та Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних:**

Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat,  
РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) і Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index,  
Scientific Indexing Services, «Джерело». Статтям журналу «Перинатологія та Педіатрія» надається DOI

© ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», 2016  
© Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2016

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

**Київ 2016**

# PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

---

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

---

## EDITORIAL STAFF:

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

## EDITORIAL BOARD:

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

---

*By the Order of the Presidium of HSC of Ukraine № 1-05/4 of 26.05.2010 journal «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 journal «Perinatology and Pediatrics» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

## PUBLISHERS

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE  
STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY NAMS UKRAINE»  
Publishing house «Expert Ltd»

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Order of the Presidium HAC of Ukraine 1-05/4 from 26.05.2010  
Mailing address: Kiev-210, POB 32, 04210, Ukraine, post box 32, LLC «Expert Ltd», «Perinatology and Pediatrics»  
E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)  
<http://medexpert.org.ua>

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

Published since 1999 y.

Publishing frequency — 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,

Medical Sciences of Ukraine» Protocol № 4 from 30.03.2016

Passed for printing 30.03.2016

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.

Total circulation is 8 000 copies. Ord. №30.03/01 from 30.03.2016

Printed in the «Aurora-print» printing house,

5, Prichal'naya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44

Subscribe to «Perinatology and Pediatriya» journal you can at every post office

Subscription index 22811

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

Advertiser is responsible for the content of advertising materials.

**Journal «Perinatology and Pediatriya» is included in the scientometric, abstract and search databases:**

Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, РИИЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, «Джерело».

©SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2016  
©Publishing house «Expert Ltd», 2016

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

**Kiev 2016**

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

# ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

# PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

## 1 (65) 2016

### СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 6

### ТЕМА ДНЯ

**Practice Advisory: Updated Interim Guidance for Care of Obstetric Patients And Women Of Reproductive Age During a Zika Virus Outbreak**

### CONTENTS

HEAD EDITOR COLUMN 6

### THEME OF THE DAY

8 **Практические рекомендации: обновленное промежуточное руководство по наблюдению за беременными и женщинами репродуктивного возраста в период эпидемии лихорадки Зика**

## АКУШЕРСТВО

### МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

*Лазоришинець В.В., Сіромаха С.О., Руденко К.В., Прокопович Л.М., Давидова Ю.В., Ліманська А.Ю.*

**Життєзагрозливі стани у вагітних із серцево-судинною патологією: мультидисциплінарний підхід**

### АКУШЕРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

*Лукьянова И.С., Медведев Г.Ф., Жадан Е.Д., Петканич М.М., Кравчук Б.Б.*

**Фетальные тахикардии: данные литературы и случай собственного наблюдения**

### БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

*Давидова Ю.В., Лиманская А.Ю.*

**Безопасность применения препаратов интерферона в лечении ОРВИ у беременных высокого риска**

*Камінський В.В., Коломійченко Т.В., Бойчук О.Г., Яроцька Ю.О., Корнієнко С.М.*

**Роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику**

*Давидова Ю.В., Ліманська А.Ю., Мокрик О.М.*

**Холестатичний гепатоз вагітних: акушерський та терапевтичний підходи**

## OBSTETRICS

### MULTIDISCIPLINARY APPROACH

18 *Lazoryshynez V.V., Siromakha S.O., Rudenko K.V., Prokopovych L.M., Davydova Yu.V., Limanska A.Yu.*

**Life-threatening conditions in pregnant's with cardiovascular pathology: multidisciplinary approach**

### OBSTETRICAL CARDIOLOGY

22 *Lukianova I.S., Medvedenko G.F., Zhadan O.D., Petkanych M.M., Kravchuk B.B.*

**Fetal tachyarrhythmia: literature data and case study**

### A HIGH RISK PREGNANCY

27 *Davidova Yu.V., Limanskaya A.Yu.*

**The safety of use of interferon preparations in the treatment of acute respiratory viral infections in high-risk pregnant women**

33 *Kaminsky V.V., Kolomyichenko T.V., Boychuk O.G., Yarotskaya Yu.O., Korniyenko S.M.*

**Role of vascular regulation disturbances in the occurrence perinatal complications in high-risk pregnancies**

37 *Davidova Yu.V., Limanskaya A.Yu., Mokrik A.N.*

**Cholestatic hepatosis in pregnant women: obstetrical and therapeutic approaches**

Авраменко Т.В., Шевченко О.А.

**Особливості психоемоційного стану у вагітних при вродженій патології центральної нервової системи плода**

Коньков Д.Г., Булавенко О.В., Дудник В.М., Буран В.В.

**Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики прееклампсії**

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БЕРЕМЕННЫХ

Тудай В.М., Лиманська А.Ю., Давидова Ю.В.

**Визначення рівня якості життя як інтегрального показника ефективності комплексного лікування вагітних із синдромом подразненого кишечника**

Коломієць О.В.

**Показники якості життя у вікових первісток**

42 Avramenko T.V., Shevchenko A.A.

**Features of psycho-emotional state of pregnant women with congenital disorders of the central nervous system of the fetus**

46 Konkov D.G., Bulavenko O.V., Dudnik V.M., Buran V.V.

**The modern features of pathogenesis-induced prevention of preeclampsia**

## QUALITY OF LIFE FOR PREGNANT WOMEN

51 Tuday V.M., Limanskaya A.J., Davydova J.V.

**The determination of the level of quality of life as integral indicator of efficiency of complex treatment of pregnant women with irritable bowel syndrome**

55 Kolomiyets O.V.

**Quality of life in the age firstborn**

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ

### ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

Медведев М.В., Давыдова Ю.В.

**Профилактика перинатальных потерь: на пути к персонализированной медицине**

### ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

### ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Гордієнко І.Ю., Авраменко Т.В., Шевченко О.А., Тарапунова О.М., Гребініченко Г.О.

**Унікальний випадок пренатальної діагностики синдрому П'єра Робена з клонічними судомами в плода. Клінічні аспекти**

Слепов О.К., Гордієнко І.Ю., Весельський В.Л., Тарапунова О.М., Гребініченко Г.О., Сорока В.П., Пономаренко О.П., Величко А.В.

**Перинатальна діагностика гастрошизису у плодів та новонароджених дітей**

Сафонова І.М.

**Значение эхографии и доплерографии после 22 недель гестации для диагностики акушерской и перинатальной патологии при беременности низкого риска**

## PERINATOLOGY

### ORGANIZATION OF PERINATAL CARE

59 Medvedev M.V., Davydova Yu.V.

**Prevention of perinatal loss: towards personalized medicine**

### NEWSLINE

### PRENATAL DIAGNOSTICS

68 Gordienko I.Yu., Avramenko T.V., Shevchenko A.A., Tarapurova O.M., Grebinichenko G.O.

**The unique case of prenatal diagnostics of Pierre Robin syndrome of the fetus with clonic cramps. Clinical aspects**

73 Slyepov O.K., Gordiyenko I.Yu., Veselskiy V.L., Tarapurova O.M., Grebinichenko G.O., Soroka V.P., Ponomarenko O.P., Velychko A.V.

**Prenatal diagnosis of gastroschisis in fetuses and newborns**

81 Safronova I.M.

**The value of ultrasound and Doppler exams after 22 weeks of gestation for the diagnosis of obstetric and perinatal pathology in low-risk pregnancy**

## ПЕДИАТРИЯ

### НЕОНАТОЛОГИЯ

Добрянський Д.О., Новікова О.В., Борисюк О.П., Дубровна Ю.Ю., Салабай З.В.

**Клінічна ефективність суміші з гідролізованим білком у профілактиці зниженої толерантності до ентерального харчування у недоношених новонароджених з дуже малою масою**

## PEDIATRICS

### NEONATOLOGY

88 Dobryansky D., Novikova O., Borysiuk O., Dubrovna Y., Salabay Z.

**Clinical effectiveness of hydrolyzed protein preterm formula in prevention of feeding intolerance in preterm very low birth weight infants**

## ДЕТСКАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Антипкін Ю.Г., Чумаченко Н.Г.,  
Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф.

**Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України**

Шадрін О.Г., Ковальчук А.А., Дюкарева С.В.,  
Гайдучик Г.А., Чернега Н.Ф.

**Актуальні питання застосування елімінаційних заходів у дітей грудного і раннього віку з харчовою алергією**

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Шадрін О.Г., Марушко Т.Л., Радушінська Т.Ю.,  
Марушко Р.В., Фисун В.М., Ковальчук А.А.,  
Бондаренко Н.Ю.

**Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування**

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Слепов О.К., Пономаренко О.П.,  
Шипот О.Г., Талько М.О.

**Рецидивні природжені діафрагмальні грижі: причини та можливі фактори ризику, методи повторної хірургічної корекції (огляд літератури та власні спостереження)**

Дудник В.М., Булавенко О.В., Вижга Ю.В.  
**Сучасні аспекти етіології та патогенезу вторинної міопатії у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом. Огляд літератури**

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Цимбаліста О.Л., Волосянко А.Б., Семкович М.Я.,  
Семкович Я.В., Мельник Т.М., Стефанишин П.А.

**Клінічний випадок успішного лікування синдрому Рея у дитини**

Шевченко О.А.

**Спинальний дізрафізм. Клініко-неврологічні і діагностичні особливості. Випадки з практики**

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Камінська Т.М., Муквіч О.М., Пінчук Л.П.

**Оптимізація процесів розумової працездатності та пам'яті у школярів**

## CHILDREN ALLERGOLOGY

95 Antypkin Yu.G., Chumachenko N.G., Umanets T.R.,  
Lapshyn V.F.

**Analysis of morbidity and prevalence of bronchial asthma among children from different age groups and regions in Ukraine**

100 Shadrin O.G., Koval'chuk A.A., Dyukareva S.V.,  
Gaydychik G.A., Chernega N.F.

**Approaches of elimination in infants and young children with food allergy**

## GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

104 Shadrin O.G., Marushko T.L., Radushinskaya T.Yu.,  
Marushko R.V., Fisun V.N., Kovalchuk A.A.,  
Bondarenko N.Y.

**Food intolerance in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders in infants: approaches to diagnosis and treatment**

## LECTURES AND REVIEWS

112 Slyepov O.K., Ponomarenko O.P.,  
Shypot O.G., Talko M.O.

**Recurrent congenital diaphragmatic hernia: causes and possible risk factors, methods of re-surgical correction (literature review and own observations)**

118 Dudnyk V.M., Bulavenko O.V., Vyzhga Yu.V.  
**Modern aspects of the etiology and pathogenesis of the secondary myopathy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Review of literature**

## CLINICAL CASE

122 Tsymbalista O.L., Volosianko A.B., Semkovych M.Ya.,  
Semkovych Ya.V., Melnyk T.M., Stefanyshyn P.A.

**Successful treatment of Reye's syndrome in a child (case report)**

125 Shevchenko O.A.

**Spinal dysraphism. Clinical, neurological and diagnostic features. The cases from practice**

## ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

129 Kaminska T.M., Mukvich O.M., Pinchuk L.P.

**Process optimization mental capacity and memory in schoolchildren**



## От теории к практике — современные подходы к решению проблем в перинатологии

За последние 75 лет в фундаментальной медицине и перинатологии сделаны открытия, позволившие раскрыть физиологические механизмы заболеваний плода и новорожденного, развить и усовершенствовать методики клинических вмешательств, преодолеть определенные приобретенные заболевания и проблемы развития, связанные, в том числе, с преждевременными родами.

Технологические и концептуальные достижения в области генетики нашли быструю реализацию в анализе и прогнозе старта человеческой жизни. От тестирования кариотипа к молекулярной цитогенетике, тестированию панели генов-кандидатов, нынешним исследованиям эксома и всей последовательности генома. Каждое последовательное расширение наших возможностей по оценке генетических данных следующего поколения быстро реализовалось в клинических условиях.

Вместе с тем, большие объемы генетических данных породили свои проблемы с точки зрения толкования, клинической полезности информации, а также опасения по поводу неприкосновенности частной жизни и возможной дискриминации. Впервые медицина столкнулась с возможностью иметь полный доступ к генетическим данным индивидуума от рождения, если не сразу после зачатия.

В последние 20 лет доказано, что преэклампсия и HELLP-синдром имеют генетическое предрасположение. Так, на хромосомах 2Q, 5q, 13q есть локусы, ответственные за развитие ранней тяжелой преэклампсии. Хромосома 12q соединена с HELLP-синдромом. Гены STOX1, ERAP1 и полиморфизмы Fas-рецептора-670 участвуют в развитии преэклампсии, так же, как и ген ACVR2A на хромосоме 2q22. Toll-подобный рецептор-4 (TLR-4) и мутация фактора V (Лейдена) принимают участие в развитии тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома. Носители TT

и CC генотипа MTHFR C677T полиморфизма имеют повышенный риск HELLP-синдрома. Таким образом, на сегодня преэклампсия и HELLP-синдром рассматриваются как мультигенетические заболевания.

В течение последних 10 лет получены ответы на вопрос, почему у одних недоношенных развивается бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковые кровоизлияния, ретинопатии, имеет место внутриутробное инфицирование, а у других, родившихся с аналогичным весом и в том же гестационном возрасте, — нет.

До этого изучены такие факторы влияния, как состояние здоровья матери, различия в клинических подходах при оказании интенсивной терапии, влияние окружающей среды на риск заболеваемости каждого новорожденного.

Но в 2003 г. впервые проведено раскрытие тайн генома, что позволило идентифицировать отдельные генетические факторы риска, связанные с осложнениями недоношенности. Именно эти открытия позволили объяснить патофизиологию процессов дезадаптации недоношенных с учетом генетического варианта, связанного с заболеванием, а также разработать более эффективные стратегии для профилактики и лечения этих проблем.

Впервые Bhandari исследовал изменчивость риска для заболеваний недоношенных детей среди близнецов. Эти и другие исследования стали частью геном-ассоциированных исследований (GWAS), в которых протестировано более одного миллиона одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) для выявления ассоциаций с заболеваниями, связанными с недоношенностью.

Установлено, что у доношенных и недоношенных новорожденных смертельные осложнения бронхолегочной дисплазии и внутрижелудочковых кровоизлияний наблюдаются при определенных структурных и функцио-



нальных фенотипах. Результаты оценки обычного кариотипирования и биомаркеров были отрицательными. А вот результаты исследования генома и эксомов, полученные вследствие последовательного секвенирования генома, позволили выявить редкую вариантность, не обнаруженную в гене-кандидате. Этот подход с большим успехом используется Kingsmore и коллегами в качестве потенциально эффективного дополнения к скринингу новорожденных.

Выявлено, что генетические факторы отвечают за дисперсию риска для бронхолегочной дисплазии. Исследования GWAS определили только один ген (SPOCK2) в геноме европейской и африканской когорты белой расы, который не обнаружен в двух североамериканских исследованиях. Подход *ген-набор для анализа* в Северной Америке подтвердил, что имеется четкая генетическая предрасположенность к тяжелой бронхолегочной дисплазии, при этом поражаются этапы развития и восстановления легочной ткани (CD44 и активность кислород-фосфолипазы), а также указаны генетические определяющие процессов регенерации (аденозиндезаминазы и целевых miR-219). Генетическая основа тяжелой бронхолегочной дисплазии отличается от мягкой / умеренной бронхолегочной дисплазии, а варианты ее течения и исходы варьировались в зависимости от расы / национальности.

Пилотное исследование всего эксома выявило сотни генов-кандидатов и доказало, что необходимо тщательно фенотипировать бронхолегочную дисплазию по степени тяжести, патофизиологии и анализу расы / этнической принадлежности, чтобы получить лучшее понимание генетической основы бронхолегочной дисплазии.

Но будущие исследования методами секвенирования необходимы для идентификации потенциальной генетической предрасположенности (к редким вариантам течения и процессам нарушения регуляции и реабилита-

ции) и реализации их у отдельных новорожденных (персонализированная геномика).

Особого внимания заслуживают и современные подходы к оценке функции эндотелия как ключевого фактора в развитии и прогрессировании преэклампсии.

На сегодня доказано, что у пациентов с онкопатологией одним из патогенетических методов лечения является антиангиогенная терапия. Беременность у таких больных осложняется гипертензией и протеинурией, вызванными перепроизводством растворимой sFlt из-за ингибирования фактора роста эндотелия сосудов семьи (VEGF).

У пациенток с онкологической патологией и у беременных с преэклампсией возникает активация оси эндотелина, и эта активация связана непосредственно с циркулирующим уровнем sFlt-1 или интенсивностью антиангиогенной терапии.

В эксперименте доказано, что введение рецептора А-эндотелина или двойных антагонистов рецепторов эндотелина может предотвратить или значительно ослабить гипертензию и протеинурию в экспериментальных формах преэклампсии. На сегодня метод лечения преэклампсии и ангиотензин-индуцированной гипертонии — блокада системы эндотелина рассматривается как весьма многообещающий.

С учетом вышеизложенного необходимо подчеркнуть, что в XXI веке развитие перинатологии как науки происходит в тесной интеграции с достижениями в области генетики, изучения ростовых факторов, фундаментальных открытий относительно патогенеза акушерских и перинатальных осложнений, и мы с удовольствием будем информировать об этом наших уважаемых читателей.

**Давыдова Юлия Владимировна**

д. мед. н., зав. акушерским отделением  
экстрагенитальной патологии и постнатальной  
реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,

главный редактор журнала  
«Перинатология и педиатрия»

## Practice Advisory: Updated Interim Guidance for Care of Obstetric Patients And Women Of Reproductive Age During a Zika Virus Outbreak

Society for Maternal Fetal Medicine  
The American College of Obstetricians and Gynecologists. WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.1(65):8-17

February 12, 2016

*This is an update and replacement of ACOG's Practice Advisory released on January 21, 2016. Zika continues to be an area of evolving care and practice. Fellows should check periodically for revisions and updates on [ACOG's Practice Advisories webpage](#), [CDC's website](#) and [SMFM's website](#). ACOG and SMFM will communicate important changes and updates to this guidance.*

On February 5, 2016, CDC issued updated Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure. This Practice Advisory reiterates the prevention strategies to minimize exposure to Zika and summarizes the current guidance for management of pregnant women who have been exposed.

### Summary of Updated Guidance:

- Antibody testing for Zika virus is now recommended for all pregnant women who have traveled to an affected area regardless of the presence of clinical illness.
- Antibody testing for Zika virus is now recommended for all pregnant women living in an affected area regardless of the presence of clinical illness
- Health care providers should discuss reproductive life plans, including pregnancy intention and timing, with women of reproductive age in the context of the potential risks associated with Zika virus infection.
- Women of reproductive age with current or previous laboratory-confirmed Zika virus infection should be counseled that there currently is no evidence that prior Zika virus infection poses a risk of birth defects in future pregnancies.

### Background:

Zika was reported in May 2015 in South America and since then has spread throughout the Americas. The [CDC](#) and [Pan American Health Organization \(PAHO\)](#) websites maintain and update the list of areas where Zika virus transmission has been identified.

The virus spreads to humans primarily through infected *Aedes aegypti* mosquitoes. Once a person is infected, the incubation period for the virus is approximately 3–12 days. Symptoms of the disease are non-specific but may include fever, rash, arthralgias, and conjunctivitis. It appears that only about 1 in 5 infected individuals will exhibit these symptoms and most of these will have mild symptoms. It is not known if pregnant women are at greater risk of infection than non-pregnant individuals.

Zika during pregnancy has been associated with birth defects, specifically significant microcephaly. Transmission of Zika to the fetus has been documented in all trimesters; Zika virus RNA has been detected in fetal tissue from early missed abortions, amniotic fluid, term neonates and the placenta. However, much is not yet known about Zika virus in pregnancy. Uncertainties include the incidence of Zika virus infection among pregnant women in areas of Zika virus transmission, the rate of vertical transmission and the rate with which infected fetuses manifest complications such as microcephaly or demise. The absence of this important information makes management and decision making in the setting of potential Zika virus exposure (i.e. travel to endemic areas) or maternal infection, difficult. Currently, there is no vaccine or treatment for this infection.

### Prevention Guidance:

- Avoiding exposure is best. Pregnant women should delay travel to areas where Zika outbreaks are ongoing when possible. Women considering pregnancy should

discuss with their obstetric providers the advisability of travel. See the [CDC](#) and [PAHO](#) websites for updated lists of affected countries.

- When traveling to areas where Zika has been reported, women should take all precautions to avoid mosquito bites including the use of EPA-approved bug spray with DEET, covering exposed skin, staying in air-conditioned or screened-in areas, and treating clothing with permethrin.

### Evaluation and Management of Pregnant Women

#### Evaluation of pregnant women with a history of travel to an area with ongoing Zika virus transmission (detailed in Figure 1):

- Recommend testing of pregnant women with clinical illness consistent with Zika virus disease (2 or more of the following signs or symptoms: acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, conjunctivitis) during or within 2 weeks of travel, using Zika virus RT PCR and Zika IgM. Fetal management should be based on test results (see below)
- For women without clinical illness consistent with Zika virus disease during or within 2 weeks of travel: Offer testing to pregnant women 2–12 weeks after exposure (travel) with Zika IgM. Fetal management should be based on test results (see below).

#### Evaluation of pregnant women residing in an area with ongoing Zika virus transmission (detailed in Figure 2):

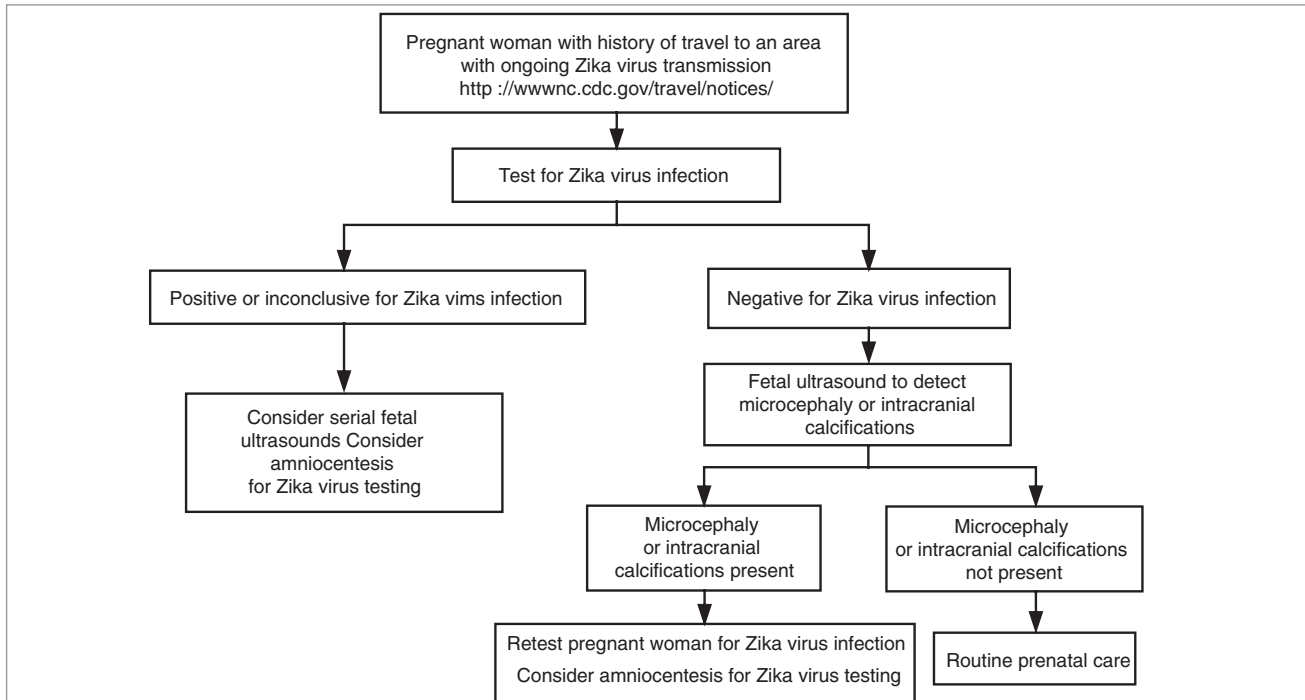
- If clinical illness consistent with Zika is reported, test for infection with PCR and IgM. Fetal management should be based on test results (see below).
- If no clinical illness, obtain IGM at first visit and repeat in late second trimester given ongoing exposure. Fetal management should be based on test results (see below).

Zika virus testing is performed at the CDC Arbovirus Diagnostic Laboratory and a few state health departments. Contact your state health department to facilitate testing using [this list provided by CDC](#) (members-only PDF).

### Fetal Evaluation

Ultrasound examinations are recommended for those living in, or who have traveled to, areas with ongoing Zika virus exposure. It seems reasonable to obtain the first ultrasound 3–4 weeks after symptoms or exposure (for those who have traveled to Zika areas but have no symptoms) or at 18–20 weeks (or as soon as first seen thereafter) for those living in an area with Zika virus infection who have no symptoms.

- Ultrasound examinations should focus on development of findings such as intracranial calcifications and microcephaly, as those abnormalities have been most frequently reported in affected pregnancies.



**FIGURE 1.** Updated interim guidance: testing algorithm for a pregnant woman with history of travel to an area with ongoing Zika virus transmission

1. Testing is recommended for pregnant women with clinical illness consistent with Zika virus disease, which includes two or more of the following signs or symptoms: acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, or conjunctivitis during or within 2 weeks of travel. Testing includes Zika virus reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and Zika virus immunoglobulin M (IgM) and neutralizing antibodies on serum specimens ([http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo\\_Zika\\_Chik\\_Deng\\_Testing\\_011916.pdf](http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo_Zika_Chik_Deng_Testing_011916.pdf)). Because of the overlap of symptoms and areas where other viral illnesses are endemic, evaluation for dengue or chikungunya virus infection is also recommended.
2. Testing can be offered to pregnant women without clinical illness consistent with Zika virus disease. If performed, testing should include Zika virus IgM, and if IgM test result is positive or indeterminate, neutralizing antibodies on serum specimens. Testing should be performed 2–12 weeks after travel.
3. Laboratory evidence of maternal Zika virus infection: 1) Zika virus RNA detected by RT-PCR in any clinical specimen; or 2) positive Zika virus IgM with confirmatory neutralizing antibody titers that are  $\geq 4$ -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers in serum. Testing is considered inconclusive if Zika virus neutralizing antibody titers are  $< 4$ -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers.
4. Fetal ultrasounds might not detect microcephaly or intracranial calcifications until the late second or early third trimester of pregnancy.
5. Amniocentesis is not recommended until after 15 weeks of gestation. Amniotic fluid should be tested for Zika virus RNA by RT-PCR. The sensitivity and specificity of RT-PCR testing on amniotic fluid are not known.

Source: Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(Early Release):1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2er>.

- After a first reassuring ultrasound, serial ultrasounds are recommended in the setting of maternal infection (positive or inconclusive IgM and/or PCR), perhaps as frequently as every 3–4 weeks, and obtaining an additional ultrasound could be considered even among those with exposure alone because the natural history of Zika virus in utero infection is not known, and the time from exposure and infection to clinical manifestations is uncertain. Therefore one reassuring ultrasound, particularly if obtained close to the time of infection or exposure, may not preclude later manifestations, and cases with delayed findings have been reported.
- Those with travel history but no evidence of Zika virus infection by serologic testing may be appropriate for less frequent ultrasound screening or routine prenatal care. However, at present, data does not permit the identification of an evidence based interval and/or identify which pregnancies can avoid serial ultrasound entirely. The CDC notes that negative IgM two to twelve weeks after travel cannot definitively rule out Zika virus infection.
- When imaging raises suspicion for fetal infection, amniocentesis for Zika virus testing of amniotic fluid may be considered. The CDC algorithm also suggests that amniocentesis

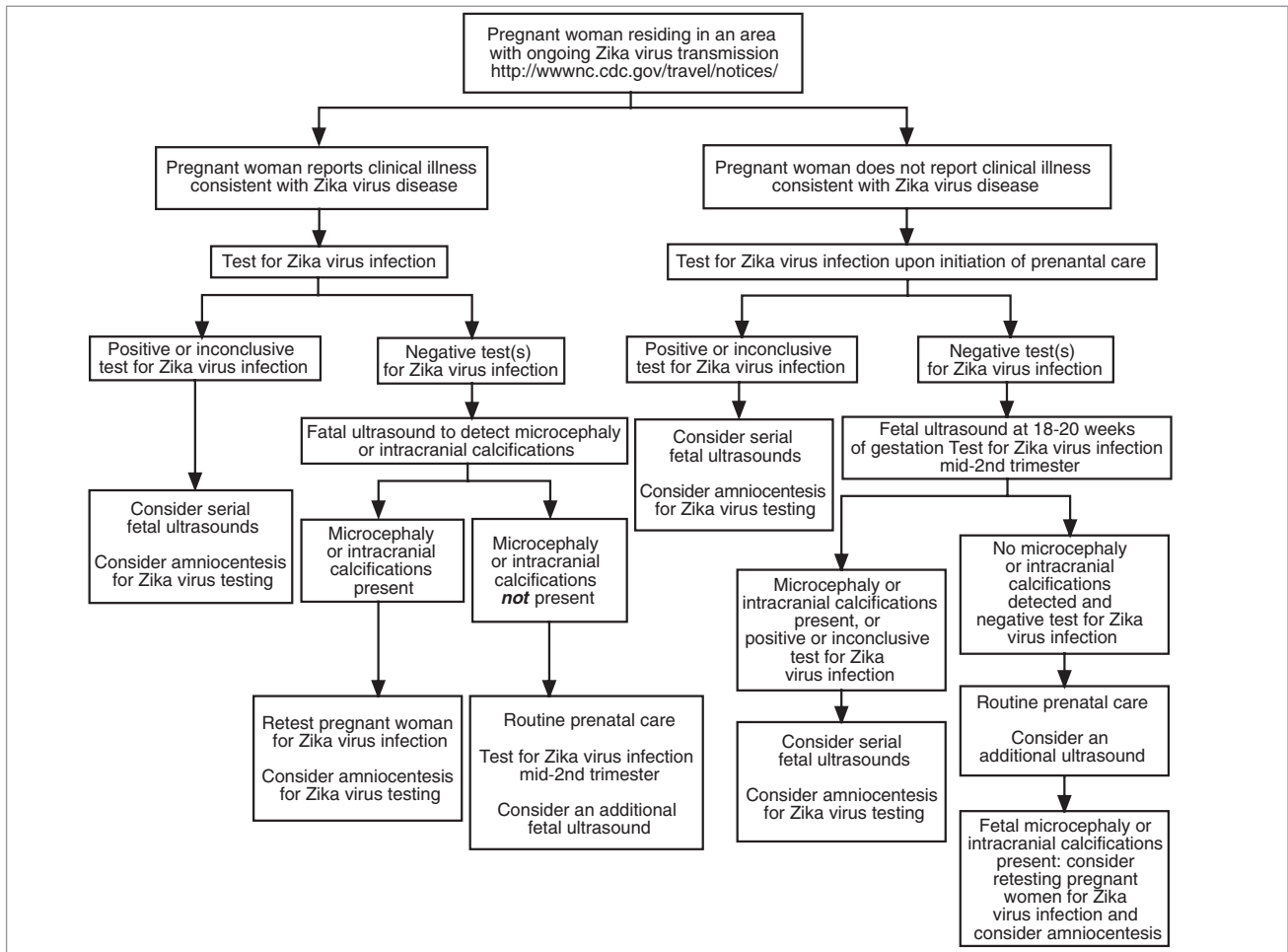
be offered in cases in which PCR and/or IgM testing suggests maternal Zika virus infection, even if sonographic findings are not present. While it is assumed that assay performance on amniotic fluid is similar to that with maternal serum, this is not certain. Nor is it known how long after a pregnant woman becomes infected she can transmit the virus to the fetus, for what duration amniotic fluid will be PCR positive, or what the ability of the test is to determine the presence of fetal injury.

#### Neonatal Outcomes and Evaluation

Guidelines for infants whose mothers have possible Zika virus infection are [available](#).

The many uncertainties about Zika virus biology highlight the challenges of managing and counseling about exposures and infection in pregnancy. Referral to a maternal-fetal medicine or infectious disease specialist with expertise in pregnancy management is recommended (Peterson, 2016) and may be useful particularly for those pregnancies with demonstrated maternal infection or concerning fetal findings.

Another important feature of the CDC algorithm is the recommendation that specimens obtained after Zika virus infection is suspected or diagnosed, should be sent to pathology for further evaluation. This includes fetal remains and placen-



**FIGURE 2.** Interim guidance: testing algorithm for a pregnant woman residing in an area with ongoing Zika virus transmission, with or without clinical illness consistent with Zika virus disease

1. Tests for pregnant women with clinical illness consistent with Zika virus disease include Zika virus reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and Zika virus immunoglobulin M (IgM) and neutralizing antibodies on serum specimens ([http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo\\_Zika\\_Chik\\_Deng\\_Testing\\_011916.pdf](http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo_Zika_Chik_Deng_Testing_011916.pdf)). Because of the overlap of symptoms and areas where other viral illnesses are endemic, evaluation for dengue or chikungunya virus infection is also recommended. If chikungunya or dengue virus RNA is detected, treat in accordance with existing guidelines. Timely recognition and supportive treatment for dengue virus infections can substantially lower the risk of medical complications and death. Repeat Zika virus testing during pregnancy is warranted if clinical illness consistent with Zika virus disease develops later in pregnancy.
2. Testing can be offered to pregnant women without clinical illness consistent with Zika virus disease. If performed, testing should include Zika virus IgM, and if IgM test result is positive or indeterminate, neutralizing antibodies on serum specimens. Results from serologic testing are challenging to interpret in areas where residents have had previous exposure to other flaviviruses (e.g., dengue, yellow fever).
3. Laboratory evidence of maternal Zika virus infection: 1) Zika virus RNA detected by RT-PCR in any clinical specimen; or 2) positive Zika virus IgM with confirmatory neutralizing antibody titers that are  $\geq 4$ -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers in serum. Testing is considered inconclusive if Zika virus neutralizing antibody titers are  $< 4$ -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titer.
4. Amniocentesis is not recommended until after 15 weeks gestation. Amniotic fluid should be tested for Zika virus RNA by RT-PCR. The sensitivity and specificity of RT-PCR testing on amniotic fluid are not known.
5. Fetal ultrasounds might not detect microcephaly or intracranial calcifications until the late second or early third trimester of pregnancy. Local health officials should determine when to implement testing of asymptomatic pregnant women based on information about levels of Zika virus transmission and laboratory capacity.
6. Clinical illness consistent with Zika virus disease is defined as two or more of the following signs or symptoms: acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, or conjunctivitis.

Source: Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(Early Release):1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2er>.

tal tissue which can be examined using Zika virus RT-PCR, histopathologic examination and immunohistochemical staining. This testing is recommended to advance the understanding of Zika infection in pregnancy and provide insight to patient counseling in the setting of fetal loss.

**Other Management Considerations:**

Sexual transmission of Zika virus has been reported in a few cases but the frequency and efficiency of this route of infection is uncertain. Additional studies are needed to char-

acterize the risk of sexual transmission of Zika virus; as more information becomes available recommendations will be updated. Based on limited data, there is a theoretical risk of sexual transmission through exposure to semen of males with Zika virus disease. Abstinence or correct and consistent use of condoms may reduce the risk of sexual transmission of Zika virus. Given the potential risks of maternal Zika virus infection, pregnant women whose male partners have traveled to countries in which Zika is reported or have Zika virus infection should



consider using condoms or abstaining from sexual intercourse. Testing of partner's sperm is not recommended at this time.

Although the presence of Zika in breast milk has been reported, it is in very small amounts and unlikely to be harmful for the neonate. Infection through oral intake is not known and any effects of neonatal infection, as with adults, are likely to be mild and of short term consequence. The benefits of breastfeeding likely outweigh the potential neonatal risks. Therefore, the recommendation is that women should continue to breastfeed.

#### Special Considerations for Women of Reproductive Age

Obstetrician-gynecologists and other health care providers should discuss pregnancy intentions and reproductive options with all women of reproductive age for shared decision making. In the context of the ongoing Zika virus outbreak, preconception care should include a discussion of the signs and symptoms and the potential risks of Zika virus infection. For women living in areas with local transmission of Zika virus who want to become pregnant,

obstetrician-gynecologists and other health care providers should emphasize strategies to prevent mosquito bites outlined above. Patient age, fertility, reproductive and medical history, as well as the values and preferences of the woman and her partner should be considered as providers and patients discuss whether delaying plans for pregnancy are appropriate.

When women do not plan a pregnancy, obstetrician-gynecologists and other health care providers should discuss strategies to prevent unintended pregnancy and provide counseling on family planning and the use of contraceptive methods. Safety, effectiveness, availability and acceptability should be considered when selecting a contraceptive method.

Women of reproductive age with current or previous laboratory-confirmed Zika virus infection should be counseled that there currently is no evidence that prior Zika virus infection poses a risk of birth defects in future pregnancies. There is no evidence that a fetus conceived after maternal viremia has resolved would be at risk for fetal infection.

### References and Resources:

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization for women. Retrieved January 20, 2016.
- Specific Zika virus information is available at:
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Zika virus updates. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. CDC Health Advisory. Atlanta (GA): CDC; 2016. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. Memorandum. Atlanta (GA): CDC; 2016. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Effects of disasters on pregnant women: environmental exposures. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Insect repellent use and safety. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Travel health notices. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Question and answers: Zika virus infection (Zika) and pregnancy. Retrieved February 11, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus microsite. Retrieved February 11, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: transmission. Retrieved January 20, 2016.
- Nasci RS, Wirtz RA, Brogdon WG. Protection against mosquitoes, ticks, and other arthropods. In: Centers for Disease Control and Prevention. CDC health information for international travel 2016. New York (NY): Oxford University Press; 2016. Retrieved January 20, 2016.
- Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, et al. Update: interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:122–7.
- Pan American Health Organization. Zika virus infection. Retrieved January 20, 2016.
- Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(Early Release):1–4. Retrieved January 20, 2016.
- Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:63–7.

## Практические рекомендации: обновленное промежуточное руководство по наблюдению за беременными и женщинами репродуктивного возраста в период эпидемии лихорадки Зика

Американская коллегия акушеров и гинекологов, США  
Медицинское общество матери и плода, США

В данном сообщении Американская коллегия акушеров и гинекологов предоставляет обновленные практические рекомендации, первоначально изданные 21 января 2016 г. Изменения и дополнения были внесены с учетом рекомендаций, изданных Центром контроля и профилактики заболеваний (США). Члены Коллегии должны периодически просматривать официальные сайты Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG's Practice Advisories), Центра контроля и профилактики заболеваний (CDC's website), Медицинского общества матери и плода (SMFM's website), на которых будут сообщаться все важные изменения и обновления в этих практических рекомендациях, поскольку лихорадка Зика продолжает оставаться областью повышенного внимания и изучения.

**Ключевые слова:** лихорадка Зика, беременные и женщины репродуктивного возраста.

### Введение

5 февраля 2016 г. Центр Контроля и Профилактики Заболеваний (США) опубликовал рекомендации для медицинских работников, которые оказывают медицинскую помощь

беременным и женщинам репродуктивного возраста при возможном инфицировании вирусом Зика. Изданные рекомендации акцентируют внимание на том, что основной стратегией борьбы с лихорадкой Зика является профилактика, кроме

того, они были дополнены сведениями об организации оказания медицинской помощи инфицированным женщинам.

**Краткий обзор обновленных рекомендаций:**

- рекомендуется тестирование на антитела к вирусу Зика всех беременных женщин, которые временно находились в пораженных зонах, независимо от наличия клинических проявлений болезни;
- рекомендуется тестирование на антитела к вирусу Зика всех беременных женщин, живущих в зоне поражения, независимо от наличия клинических проявлений болезни;
- медицинские работники должны консультировать женщин репродуктивного возраста в контексте потенциальных рисков, связанных с вирусной инфекцией Зика, при планировании беременности;
- медицинские работники должны проводить разъяснительную работу с женщинами репродуктивного возраста, у которых лабораторно подтверждено инфицирование вирусом Зика, что в настоящее время нет никаких доказательств, подтверждающих риск формирования врожденных дефектов во время последующих беременностей.

**Историческая справка**

Сообщения о вирусе Зика в Южной Америке появились в мае 2015 г. и с тех пор данный вирус распространился по всей Америке. Сайты Центра контроля и профилактики заболеваний и Панамериканской организации здравоохранения (ПОЗ) поддерживают и обновляют списки регионов, в которых продолжает выявляться инфицирование вирусом Зика.

Вирус распространяется от человека к человеку главным образом через укусы зараженных комаров *Aedes aegypti*. После того, как человек был инфицирован, инкубационный период заболевания составляет примерно 3–12 дней. Симптомы болезни неспецифичны, но могут включать лихорадку, сыпь на коже, артралгии и конъюнктивит. Отмечено, что приблизительно у каждого пятого из инфицированных людей отмечаются клинические симптомы, и у большинства заболевание протекает в легкой форме. Неизвестно, кто подвергается большему риску заражения беременные или небеременные женщины.

Отмечено, что лихорадка Зика во время беременности ассоциируется с формированием врожденных аномалий развития, преимущественно в виде микроцефалий. Передача вируса Зика плоду зарегистрирована на протяжении всей беременности; Зика-РНК-содержащий вирус был обнаружен в тканях плода после аборт, в амниотической жидкости, у доношенных новорожденных и в плаценте. Тем не менее, о вирусе Зика во время беременности многое еще не известно. Невыясненным является частота инфицирования вирусом Зика среди беременных женщин в эндемических районах, скорость вертикальной передачи вируса и скорость, с которой у зараженного плода формируются врожденные аномалии развития или его гибель. Отсутствие этой важной информации ведет к затруднению организации мер профилактики и медицинской помощи в зонах с высоким риском заражения вирусом Зика (например, поездки в эндемические районы) или при материнской инфекции. В настоящее время не существует иммунопрофилактики или лечения этой инфекции.

**Профилактические рекомендации:**

- Лучший способ профилактики — стараться избегать инфицирования вирусом Зика. Беременные женщины должны отложить поездки в районы, эндемические по вирусу Зика, если в них нет срочной необходимости. Женщины, которые планируют беремен-

ность, должны обсудить с акушерами целесообразность поездок. На сайтах Центра контроля и профилактики заболеваний и Панамериканской организации здравоохранения выкладываются обновляемые списки стран, пораженных вирусом Зика.

- Во время поездок в районы, в которых отмечаются случаи заболевания, вызванные вирусом Зика, женщины должны принимать все меры предосторожности от укусов комаров. Для этого нужно применять репеллент, содержащий диэтилтолуамид (DEET, diethyltoluamide) и одобренный Агентством по Охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency), в виде аэрозоля, который распыляют на кожу, находиться в помещениях с кондиционерами или контролируемых зонах, обрабатывать одежду перметрином (Permethrinum).

**Оценка состояния и наблюдение беременных женщин**

**Оценка состояния беременных женщин, имеющих в анамнезе поездки в районы с продолжающейся передачей вируса Зика (рис. 1):**

- Рекомендуется серологическое тестирование беременных женщин, которые находились в эндемических районах в течение 2 недель, с клиническими проявлениями лихорадки Зика (2 и более признака или симптома: острое начало лихорадки, макулопапулезная сыпь, боль в суставах, конъюнктивит). Определяется РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также антитела к вирусу Зика (IgM). Ведение беременности должно базироваться на результатах тестирования (смотри ниже).
- Для женщин без клинических проявлений болезни Зика в течение двухнедельного пребывания в эндемических районах: предлагается тестирование через 2–12 недель после возвращения. Исследуются антитела с определением специфических иммуноглобулинов IgM. Ведение беременности должно базироваться на результатах тестирования (смотри ниже).

**Оценка состояния беременных женщин, проживающих в районах с продолжающейся трансмиссией вируса Зика (рис. 1):**

- Если наблюдаются клинические проявления болезни Зика, необходимо провести лабораторную диагностику (ПЦР и IgM). Ведение беременности должно базироваться на результатах тестирования (смотри ниже).
- Если нет клинических проявлений болезни, следует провести определение содержания IgM при первом посещении и повторно в конце второго триместра, учитывая возможность инфицирования. Ведение беременности должно базироваться на результатах тестирования (смотри ниже).

Диагностика лихорадки Зика выполняется в специальных лабораториях. В США диагностика проводится в лаборатории арбовирусной диагностики CDC и нескольких государственных департаментах здравоохранения. Необходимо обратиться в Государственный департамент здравоохранения (США) с просьбой о проведении тестирования. Центр контроля и профилактики заболеваний (СДА) предоставляет список адресов лабораторий на сайте.

**Оценка состояния плода**

Ультразвуковые исследования (УЗИ) рекомендуется проводить тем женщинам, кто проживает или посещал области с постоянной трансмиссией вируса Зика. Необходимо проводить первое УЗИ через 3–4 недели после клинических проявлений заболевания или возможного инфицирования (для тех, кто ездил в эндемические зоны



**Рисунок 1.** Обновленное промежуточное руководство: алгоритм тестирования беременных женщин, которые временно находились в районах с продолжающейся трансмиссией вируса Зика.

Примечания к рис. 1.

1. Рекомендуется серологическое тестирование беременных женщин, которые находились в эндемических районах в течение 2 недель с наличием клинических проявлений лихорадки Зика (2 и более признака или симптома: острое начало лихорадки, макулопапулезная сыпь, боль в суставах, конъюнктивит). Тестирование включает определение РНК вируса методом ПЦР, специфических антител к вирусу Зика (IgM), нейтрализующих антител в сыворотке крови. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6505e2.htm>). Кроме того, учитывая присутствие других вирусных инфекций в эндемических районах, рекомендуется исследование на предмет выявления лихорадки Денге и Чикунгунья.
2. Тестирование может проводиться беременным женщинам без клинических проявлений болезни Зика. При исследовании определяются иммуноглобулин IgM. Если результат исследования IgM положительный или сомнительный, проводится определение нейтрализующих антител в сыворотке крови. Тестирование должно проводиться через 2-12 недель после посещения эндемических районов.
3. Критерии лабораторного подтверждения материнского инфицирования вирусом Зика: 1) выявление РНК вируса Зика в любых биологических образцах; или 2) положительный результат исследования IgM к вирусу Зика с подтверждением определения титров нейтрализующих антител, которые в 4 раза превышают титры нейтрализующих антител вируса Денге в сыворотке крови. Тестирование считается сомнительным, если титры нейтрализующих антител вируса Зика в 4 раза превышают титры нейтрализующих антител лихорадки Денге.
4. УЗИ может не выявить микроцефалию или внутричерепные кальцификаты вплоть до окончания второго или начала третьего триместра беременности.
5. Проведение амниоцентеза не рекомендуется после 15 недель гестации. В амниотической жидкости исследуется РНК вируса Зика методом ПЦР с обратной транскрипцией. Чувствительность и специфичность метода ПЦР с обратной транскрипцией в амниотической жидкости не известна. Source: Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(Early Release):1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2er>.

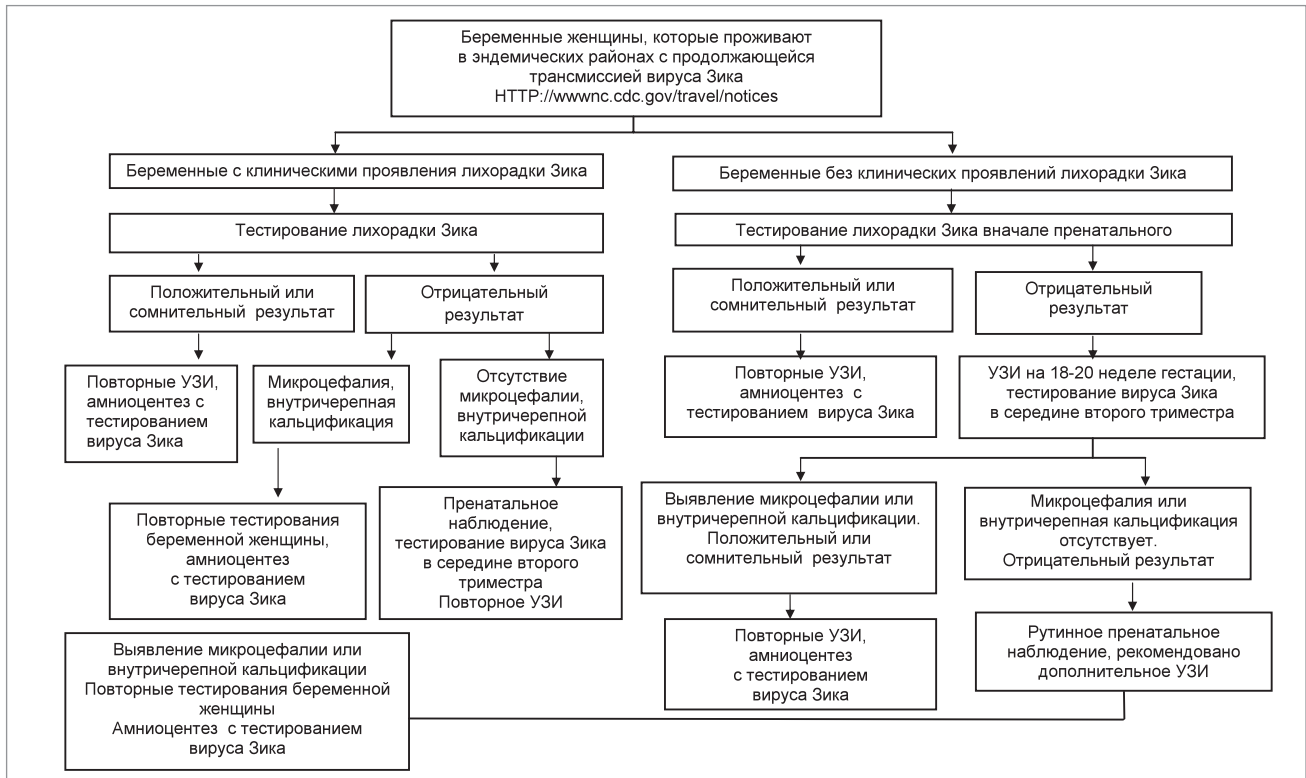
областях, но не имеет проявлений заболевания) или на 18–20-й неделе беременности, при первой возможности после этого срока (для тех, кто проживает в эндемических зонах, но не имел клинических проявлений заболевания).

- Ультразвуковые исследования должны быть направлены на исследование таких признаков, как внутричерепная кальцификация и микроцефалия, а также аномалий, которые часто выявляются при осложненном течении беременности.
- После первого УЗИ, при котором не выявлены отклонения от нормы, рекомендуется проведение повторных УЗИ каждые 3–4 недели, предполагая наличие инфицирования вирусом Зика (независимо от результатов лабораторных исследований, выявление IgM и/или ПЦР). Возможно проведение дополнительных УЗИ при необходимости, даже при отсутствии клинических проявлений заболевания, поскольку до сих пор не известно, как проявляется внутриутробное инфицирование, а также не установлено время от начала инфицирования до клинических проявлений заболевания. Следует отметить, что

однократное УЗИ, особенно если оно проведено сразу после экспозиции вирусом Зика или при инфицировании, не исключает развития заболевания и выявления аномальных отклонений в более поздние сроки, тем более, что такие случаи уже отмечались.

- Те беременные женщины, которые временно находились в эндемических зонах (путешествие, поездки), без подтверждения инфицирования вирусом Зика на основании серологических исследований, могут проходить УЗИ реже. Тем не менее, в настоящее время имеющиеся данные не позволяют точно установить интервалы проведения УЗИ, а также, при какой беременности можно избежать повторных УЗИ. Центр контроля и профилактики заболеваний (США) отмечает, что отрицательные результаты определения IgM через 2–12 недель после посещения эндемических районов не могут окончательно исключить вирусную инфекцию.

Если данные УЗИ указывают на признаки, свидетельствующие об инфицировании плода, рекомендуется проводить амниоцентез для тестирования амниотической жид-



**Рисунок 2.** Обновленное промежуточное руководство: алгоритм тестирования беременных женщин, которые проживают в районах с продолжающейся трансмиссией вируса Зика.

1. Тестирование беременных женщин с клиническими проявлениями лихорадки Зика включает определение РНК вируса методом ПЦР, специфических антител к вирусу Зика (IgM), нейтрализующих антител в сыворотке крови. Кроме того, учитывая присутствие других вирусных инфекций в эндемических районах, рекомендуется исследование на предмет выявления лихорадки Денге и Чикунгунья. При выявлении РНК вируса лихорадки Денге или Чикунгунья проводится соответствующее лечение согласно действующим протоколам.
2. Своевременное выявление и адекватная терапия лихорадки Денге существенно снижает риск осложнений инфекционного заболевания и летального исхода. Повторное тестирование вируса Зика во время беременности является оправданным, если симптомы лихорадки Денге появляются в более поздние сроки беременности.
3. Тестирование может проводиться беременным женщинам и без клинических проявлений болезни Зика. При исследовании определяются иммуноглобулины IgM. Если результат исследования IgM положительный или сомнительный, проводится определение нейтрализующих антител в сыворотке крови. Интерпретация результатов серологического тестирования может представлять трудности в регионах, где население подвергается воздействию других флавовирусов, таких как Денге, Желтая лихорадка.
4. Критерии лабораторного подтверждения материнского инфицирования вирусом Зика: 1) выявление РНК вируса Зика в любых биологических образцах; или 2) положительный результат исследования IgM к вирусу Зика с подтверждением определения титров нейтрализующих антител, которые в 4 раза превышают титры нейтрализующих антител вируса Денге в сыворотке крови. Тестирование считается сомнительным, если титры нейтрализующих антител вируса Зика в 4 раза превышают титры нейтрализующих антител лихорадки Денге.
5. Проведение амниоцентеза не рекомендуется после 15 недель гестации. В амниотической жидкости исследуется РНК вируса Зика методом ПЦР с обратной транскрипцией. Чувствительность и специфичность метода ПЦР с обратной транскрипцией в амниотической жидкости не известна.
6. УЗИ может не выявить микроцефалию или внутричерепные кальцификаты вплоть до окончания второго или начала третьего триместра беременности. Местные работники здравоохранения должны определить сроки проведения тестирования беременных женщин без симптомов лихорадки Зика, основываясь на информации об уровне передачи вируса Зика и возможностях лабораторной диагностики.
7. Клинические проявления лихорадки Зика определяются как наличие 2 и более признаков или симптомов: острое начало лихорадки, макулопапулезная сыпь, боль в суставах, конъюнктивит.

Source: Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(Early Release):1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2er>.

кости с целью выявления вируса Зика. Центр Контроля и профилактики заболеваний в своих рекомендациях предлагает также проведение амниоцентеза в тех случаях, когда положительные результаты серологических исследований (ПЦР и/или IgM) указывают на инфицирование материнского организма, даже при отсутствии сонографических признаков. Предполагается, что результаты исследования амниотической жидкости и плазмы крови беременной женщины должны давать аналогичные результаты, однако полной уверенности в этом нет. Также не известно, в какие сроки происходит трансмиссия вируса к плоду от инфицированной беременной женщины, когда в амниотической жидкости начинает определяться положительная ПЦР или способность этого теста указывать на наличие повреждений плода.

### Исходы инфицирования плода и мониторинг

Руководство для детей, родившихся от матерей с предполагаемым инфицированием вирусом Зика, представлено на ссылке: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e3.htm>.

Недостаточная изученность биологии вируса Зика существенно влияет на администрирование и предоставление полноценной информации пациентам, в частности, о рисках инфицирования и особенностях лихорадки Зика во время беременности. Поэтому рекомендуется консультация специалистов, имеющих опыт в области перинатологии и инфекционных заболеваний, что может оказаться особенно полезным для тех беременных женщин, которые имеют признаки инфекции или аномальные изменения у плода.



Другой важной особенностью алгоритма, разработанного Центром контроля и профилактики заболеваний, являются рекомендации о необходимости направления образцов, полученных от пациентов с подозрением или подтвержденным диагнозом инфекции, для дальнейшей оценки в условиях специализированных патолого-анатомических лабораторий. Это образцы включают в себя ткани плода и плаценты, которые могут быть изучены с помощью серологических (ПЦР), гистопатологических и иммуногистохимических методов исследования. Проведение таких исследований настоятельно рекомендуется, что будет способствовать улучшению наших знаний о природе инфекции Зика во время беременности и обеспечит более полное информирование пациентов о механизмах повреждений плода при данном заболевании.

#### Другие организационные рекомендации

О возможности полового пути передачи вируса Зика отмечено в нескольких случаях, но частота и степень опасности этого пути передачи инфекции неизвестна. Необходимо дополнительные исследования, чтобы оценить риск полового пути передачи инфекции; по мере поступления большей информации, практические рекомендации будут соответственно обновляться. Основываясь на ограниченных данных, существует теоретический риск передачи инфекции половым путем при инфицировании мужчины вирусом Зика и попадании вируса в сперму. В этом случае воздержание или использование презервативов может снизить риск половой трансмиссии вируса Зика. Учитывая потенциальные риски материнской вирусной инфекции Зика при передаче беременным женщинам от их секс-партнеров, которые находились в эндемических по лихорадке Зика районах, следует также рекомендовать использование презервативов или воздержание от половых сношений. Тестирование спермы секс-партнера в этом случае не показано.

Хотя имеются сообщения об обнаружении вируса Зика в грудном молоке, исследования показали, что количество его в грудном молоке небольшое и вряд ли этот вирус представляет опасность для новорожденного. Заражение вирусом Зика при оральном поступлении в организм не известно, а заболевание у детей раннего возраста, так же, как и у взрослых, протекает в легкой форме без развития осложнений. Преимущество грудного вскармливания перевешивает

потенциальные риски инфицирования вирусом Зика для новорожденных. Таким образом, женщинам следует рекомендовать продолжение грудного кормления их детей.

#### Особые рекомендации для женщин репродуктивного возраста

Акушеры-гинекологи и другие медицинские работники должны проводить беседы по вопросам планирования беременности и репродуктивных возможностей со всеми женщинами фертильного возраста для последующего принятия решений. В связи с продолжающейся эпидемией лихорадки Зика, прекоцепционная подготовка должна включать обсуждение признаков и симптомов, а также потенциальный риск заражения вирусом Зика. Для женщин, живущих в районах с локальной трансмиссией вируса Зика, которые хотят забеременеть, акушеры-гинекологи и другие медицинские работники должны предоставить информацию о важности предотвращения укусов комаров. Возраст пациентов, фертильность, репродуктивный и медицинский анамнез, а также важность беременности и предпочтения женщины и ее партнера следует рассматривать в том случае, когда рекомендуется отсрочка в планировании беременности.

В том случае, если женщины не планируют беременность, акушеры-гинекологи и другие медицинские работники должны предоставить информацию о том, как предотвратить нежелательную беременность, а также обсудить вопросы планирования семьи и использования методов контрацепции. Безопасность, эффективность, доступность и приемлемость следует учитывать при выборе метода контрацепции.

При проведении консультирования женщин репродуктивного возраста, у которых лабораторно было подтверждено инфицирование вирусом Зика, медицинские работники должны предоставить информацию о том, что в настоящее время нет никаких доказательств, подтверждающих риск формирования врожденных дефектов во время последующих беременностей.

*Диагностировать заболевание в Украине могут лишь в трех учреждениях: в Украинском центре по контролю и мониторингу заболеваний, Институте эпидемиологии в Киеве и Украинском научно-исследовательском противочумном институте им. И.И. Мечникова в Одессе.*

Перевод и адаптация текста выполнены: Р.В. Марушко, заведующий отделением медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве и гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

## ЛИТЕРАТУРА

1. Immunization for women / American College of Obstetricians and Gynecologists. — Specific Zika virus information is available. — Retrieved January 20, 2016.
2. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico / Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Advisory. Atlanta (GA): CDC; 2016. — Retrieved January 20, 2016.
3. Updated diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. Memorandum / Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta (GA): CDC; 2016. — Retrieved January 20, 2016.
4. Effects of disasters on pregnant women: environmental exposures / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
5. Insect repellent use and safety / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
6. Travel health notices / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
7. Question and answers: Zika virus infection (Zika) and pregnancy / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved February 11, 2016.
8. Zika virus / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
9. Zika virus microsite / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved February 11, 2016.
10. Zika virus: transmission / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
11. Nasci R.S. Protection against mosquitoes, ticks, and other arthropods / R.S. Nasci, R.A. Wirtz, W.G. Brogdon // CDC health information for inter-

- national travel 2016 / Centers for Disease Control and Prevention. New York (NY): Oxford University Press; 2016. — Retrieved January 20, 2016.
12. Update: interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure / T. Oduyebo, E.E. Petersen, S.A. Rasmussen [et al.]. — United States, 2016 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2016. — Vol. 65. — P. 122—127.
13. Zika virus infection / Pan American Health Organization. — Retrieved January 20, 2016.
14. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak — United States, 2016 / E.E. Petersen, J.E. Staples, D. Meaney-Delman [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2016. — Vol. 65 (Early Release). — P. 1—4. — Retrieved January 20, 2016.
15. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection / J.E. Staples, E.J. Dziuban, M. Fischer [et al.]. — United States, 2016 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2016. — Vol. 65. — P. 63—67.

### Комментарий акушера-гинеколога

## Новые проблемы вирусных инфекций в XXI веке

XXI век принес новые глобальные проблемы вирусных инфекций, которые имеют критическое воздействие на системы здравоохранения разных стран в связи со значительными негативными эффектами для беременных и новорожденных.

Недавняя эпидемия вируса Эбола привела к повышению частоты материнской смертности. В 1976 г. во время аналогичной эпидемии 46% из 177 Эбола-инфицированных женщин были беременны, а общая смертность среди этих женщин составила 89%. Основной причиной смерти стали кровотечения, которые наблюдались у 93% женщин в течение 10 дней после начала болезни. Кроме того, значительно увеличилась частота преждевременных родов и самопроизвольных аборт.

Напротив, инфицирование вирусом Зика привело к нарушениям развития центральной нервной системы у плода, микроцефалии. При этом в Бразилии выявлена связь между инфекцией Зика у беременных и микроцефалией у плода, но не понятен механизм воздействия вируса, что вызвало серьезную озабоченность у представителей органов здравоохранения, общественности и научного сообщества. Большое внимание сосредоточено на биологии вируса и его носителя, комара и, на удивление, досконально не исследованы иммунологические изменения при беременности и особенности ответа иммунной системы на вирусную нагрузку.

Достаточно недавно получена информация относительно того, как вирус Зика атакует мозг плода. В документированных случаях микроцефалии отмечено, что вирус поражает большинство структур головного мозга плода: на пренатальном УЗИ выявлено сочетание находок, таких как, вентрикуломегалия, перивентрикулярные кальцификации, агенезия мозолистого тела, уменьшение таламуса, гипоплазия червя мозжечка, большой цистерны, а также увеличение субарахноидального пространства (что также наблюдается при перинатальной цитомегаловирусной инфекции).

Сначала предполагалось, что повреждение центральной нервной системы связано с экспозицией в первом триместре беременности, но впоследствии выявлены и инфицирования во втором и третьем триместре беременности инфекций, причем наиболее были поражены лобные доли головного мозга. Воздействие на корковые клетки-предшественники приводит к ослаблению клеток, что и могло бы объяснить формирование микроцефалии.

Для идентификации вируса Зика из тканей человека применяется обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР), а также наличие Зика IgM в

сыворотке крови матери, что означает очень недавнюю инфекцию. Поскольку тест ПЦР может перекрестно реагировать с другими вирусами (в частности, лихорадки денге), пациенты, у которых положительный результат теста, должны иметь подтверждающие тесты. Исследование материнских сывороточных нейтрализующих антител к денге и Зика отличает эти вирусы друг от друга. Если существует разница в четыре раза в пользу Зика, тест считается положительным, если меньше, то наличие этого вируса не доказано. Что еще более важно: если тест на IgM отрицателен для Зика, то инфекция маловероятна. Проблема с Зика ОТ-ПЦР в том, что после 5–7 дней вирус может не присутствовать в сыворотке крови матери (в то время как по-прежнему присутствует в амниотической жидкости), так что отрицательный тест должен быть подкреплен тестированием на антитела к IgM.

Следует отметить, что вирусы коревой красухи, герпеса и цитомегаловирус представляют значительную опасность для плода, так как вызывают врожденные пороки развития вследствие проникновения через плацентарный барьер и инфицирования плода.

Кроме того, есть масса других вирусов, которые не проникают через плаценту и, следовательно, не влияют непосредственно на плод, но вызывают воспалительную реакцию у матери и в плаценте.

На сегодня накоплено достаточно данных, подтверждающих концепцию возникновения проблем здоровья взрослого в результате нарушения эмбрионального и плодового периода развития. Так, влияние оказывают стрессовые, экологические факторы, а также токсины.

Отдельно рассматривается такой важный экологический фактор, как инфекция и связанная с ней воспалительная реакция, что играет существенную роль для организмов матери и плода. Материнская иммунная активация в результате микробного воздействия приводит в ряде случаев к повышению риска нарушения развития плода, расстройствам аутистического спектра (ASD), шизофрении и аллергии, а также к преждевременным родам. Поэтому важным является понимание факторов, участвующих в материнской иммунной активации, особенно в свете недавних глобальных вспышек вирусов Зика и Эбола, связанных с инфицированием во время беременности и риском нежелательных последствий для развития плода и материнского выживания.

Известно, что во время физиологически протекающей беременности, плацента обладает способностью производить и выделять молекулы, которые будут влиять на развитие плода. Это особенно важно в первом триместре

беременности, когда значительная часть ростовых факторов может иметь плацентарное происхождение, так как полноценный кровоток материнской крови начинается только в 10 недель беременности.

Накопленный опыт показывает, вирусное инфицирование плаценты способно вызвать морфологические изменения фетального мозга, связанные с воспалительным состоянием в мозговых структурах и тканях плода, даже если вирусная инфекция и не была обнаружена в самих тканях плода.

На сегодня доказано, что вирусный плацентит и децидуит приводят к изменению формирования органов и систем плода, причем не только головного мозга, но и иммунной системы, что впоследствии способствует аномальным иммунным ответам на вакцины или инфекции.

Возможно, что наблюдаемая микроцефалия в результате инфекции Зика может быть следствием воспалительного процесса в плаценте, что нарушает выработку нейротропических и ростовых факторов, необходимых для нормального развития мозга. То есть сигналы, возникающие в плацентарных ворсинах, изменяют модулирование ответа материнской иммунной системы на присутствие потенциальных сигналов опасности, а полученная в результате этого воспалительная реакция будет влиять на развитие плода.

Поэтому с целью предотвращения грозных материнских осложнений и повреждений плода все интервенционные решения, связанные с инфекцией во время беременности, необходимо проводить с учетом иммунологических реакций плаценты и плода в дополнение к материнскому ответу на инфицирование.

Юлия Давыдова, д. мед. н., зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.12-089:618-055.2

**В.В. Лазоришинець<sup>1</sup>, С.О. Сіромаха<sup>1</sup>, К.В. Руденко<sup>1</sup>,  
Л.М. Прокопович<sup>1</sup>, Ю.В. Давидова<sup>2</sup>, А.Ю. Ліманська<sup>2</sup>**

## Життєзагрозливі стани у вагітних із серцево-судинною патологією: мультидисциплінарний підхід

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):18-21;doi 10.15574/PP.2016.65.18

**Мета** — знизити рівень материнської й малюкової смертності та інвалідизації, застосовуючи мультидисциплінарний підхід до лікування вагітних із життєзагрозливою серцевою патологією.

**Пацієнти та методи.** У дослідженні взяли участь вагітні жінки (n=29) з кардіальною патологією, яким надавалася допомога у 2013–2015 рр. на базі ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

**Результати.** Пацієнти були розподілені на три групи: 1) вагітні, які потребують кардіохірургічної допомоги в екстремому та невідкладному порядку (n=10); 2) вагітні, яким кардіохірургічна допомога надається в умовно-плановому порядку (n=11); 3) група вагітних, які потенційно не потребують кардіохірургічної допомоги, але потребують мультидисциплінарного нагляду та консервативного лікування (n=8). Зі штучним кровообігом прооперовано 5 пацієнток. У 7 пацієнток із ревматичною хворобою серця та мітральним стенозом III–IV ступеня (III–IV клас WHO) виконано черезшлуночкову мітральну комісуротомію без застосування штучного кровообігу. Проведено 8 кесаревих розтинів у жінок, які відносилися до IV класу за модифікованою класифікацією WHO. У 2 пацієнток із коарктацією аорти виконано ендovasкулярне стентування звуженої ділянки аорти, у 6 випадках проведено хірургічне лікування порушень ритму серця.

**Висновки.** Вагітні з кардіальною патологією потребують міжсекторальної взаємодії акушерів-гінекологів, кардіологів та кардіохірургів. Мультидисциплінарна допомога вагітним з особливими потребами значно знижує ризик смертності та інвалідизації матері і дитини, за умови проведення стратифікації кардіоваскулярного ризику. Особливої уваги потребують вагітні з життєзагрозливими станами, які підлягають екстремому або невідкладному кардіохірургічному втручанню.

**Ключові слова:** вагітність, вроджені вади серця, набуті вади серця, екстрена кардіохірургія, акушерська кардіологія.

### Вступ

Хвороби системи кровообігу належать до однієї з найбільш частих патологій, які ускладнюють перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду. У західних країнах серцево-судинні захворювання ускладнюють перебіг вагітності у 0,2–4% жінок [1] та є основною причиною материнської смертності під час вагітності [5]. Незважаючи на активну профілактичну діяльність, до цього часу перебіг кожної 1000-ї вагітності і пологів у 32 випадках ускладнюється серцево-судинною патологією [1]. Захворювання серцево-судинної системи матері часто призводять до дисбалансу ланок у системі «мати—плацента—плід» і спричиняють розвиток плацентарної недостатності, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та затримки розвитку плода [2]. Спектр серцево-судинних захворювань у вагітних змінюється і неоднаковий у різних країнах. Так, у західних країнах серед серцево-судинних захворювань у вагітних жінок переважають вроджені вади серця (ВВС) (75–82%), насамперед із шунтуванням крові (20–65%) [7, 10]. Завдяки поліпшенню результатів лікування ВВС більша кількість жінок із вадами серця отримала змогу народжувати дітей [6].

За межами Європи і Північної Америки частка ВВС у структурі серцево-судинної захворюваності у вагітних становить усього 9–19%, тоді як частка ревматичних вад серця сягає 56–89% [7, 10]. Кардіоміопатії зустрічаються рідко, але є причинами тяжких серцево-судинних ускладнень у вагітних [9]. В Україні захворювання серцево-судинної системи посідають перше місце серед причин материнської смертності. Вагітність у більшості жінок із серцево-судинною патологією закінчується успішно для матері та плода. Однак високий ризик материнської захворюваності та смертності зберігається при тяжких некоригованих серцево-судинних аномаліях, таких як синдром Ейзенмейгера, обструктивна патологія легеневих судин, синдром Марфана з аортопатією тощо [4]. У 1–3% вагіт-

них на момент початку вагітності мають місце захворювання серця або діагноз встановлюється під час вагітності (13 500–18 000 випадків в Україні) [3]. Щорічно в Україні реєструється 6–8 випадків материнської смертності від ускладнень аневризми аорти (10% у структурі смертності) [3]. Окрім того, у нашій країні сформувалася достатньо велика когорта жінок фертильного віку, що перенесли кардіохірургічну операцію з приводу вродженої або набутої вади серця і магістральних судин. Ці жінки також відносяться до групи ризику.

Значна кількість потенційних та наявних несприятливих результатів вагітності і пологів при серцево-судинних захворюваннях матері обумовлює пошук оптимальної тактики ведення і методів лікування цих вагітних.

Таким чином, протягом останніх років формується окремий напрямок медицини на «стику» декількох галузей — «акушерська кардіологія».

У ряді випадків розродження таких пацієнток слід проводити із залученням об'єднаних акушерсько-кардіохірургічних бригад для надання допомоги при розвитку тяжких кардіальних подій. Саме такий підхід пропонується в Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів. Найбільш наближеною до цього є модель міжсекторальної взаємодії у системі НАМН України між ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (далі — ПАГ) та ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» (далі — НІССХ), яка працює з 2013 р. Термін «акушерська кардіологія» означає спільний мультидисциплінарний підхід до жінок фертильного віку на етапах як планування вагітності, так і її супроводу до моменту пологів і в післяпологовому періоді. Тривалий час вроджені і частина набутих вад серця вважались протипоказанням до вагітності. На сьогодні доведено, що більшість цих пацієнток при грамотному спостереженні за станом їх серцево-судинної системи з урахуванням особливостей гемодинаміки мають змогу



мінімізувати розвиток ускладнень під час вагітності і пологів. Прогноз визначає форма вади серця, наявність недостатності кровообігу, ступінь легеневої гіпертензії, вираженість гіпоксії. Проводячи стратифікацію ризику виникнення кардіальних подій у таких вагітних, наша мультидисциплінарна команда фахівців визначила окремі групи жінок із життєзагрозливими станами, що можуть призвести до смерті або глибокої інвалідизації. Такі пацієнтки потребують підвищеної уваги та іноді підлягають екстремому / невідкладному кардіохірургічному і/або акушерсько-гінекологічному втручанню.

**Мета** роботи — знизити рівень материнської й малюкової смертності та інвалідизації, застосовуючи мультидисциплінарний підхід до лікування вагітних із життєзагрозливою серцевою патологією.

**Матеріали та методи дослідження**

Спільними зусиллями за період 2013–2015 рр. на базі НІССХ та ІПАГ була надана допомога 29 вагітним жінкам із кардіальною патологією. Усі вагітні були розподілені на три групи:

1) пацієнтки, які потребують кардіохірургічної допомоги в екстремому та невідкладному порядку (до цієї групи увійшли вагітні із тромбозом штучного клапана серця, тромбоемболією легеневої артерії, гострим коронарним синдромом, розшаруванням аорти, життєзагрозливими порушеннями ритму серця, гострим інфекційним ендокардитом із наявністю масивних вегетацій, критичними набутими вадами серця, які супроводжуються вираженою клінічною симптоматикою та серцево-судинною недостатністю);

2) пацієнтки, яким кардіохірургічна допомога надається в умовно-плановому порядку, в терміні 18–28 тиж. гестації (до цієї групи увійшли вагітні із синдромом Марфана та аортопатією (аневризма аорти понад 5 см у діаметрі), некоригованою ВВС із вираженою обструкцією лівих відділів серця (аортальним стенозом, коарктацією аорти, гіпертрофічною міокардіопатією), мітральним стенозом (III–IV ступеня), неоперованими ціанотичними вадами серця, медикаментозно-резистентними порушеннями ритму серця, які до зазначеного терміну вагітності не піддавалися корекції антиаритмічними препаратами, дозволеними до використання під час вагітності).

3) група вагітних, які потенційно не потребують кардіохірургічної допомоги, але потребують мультидисциплінарного нагляду (переважно це були вагітні з неоперабельною вадою серця, високою гіпертензією в системі легеневої артерії, «малими» ВВС, набутими вадами серця малого ступеня з функціональними порушеннями кровообігу не вище I ступеня, наявністю в анамнезі операцій на серці та магістральних судинах тощо).

Верифікація діагнозу серцево-судинних захворювань у вагітних проводилася на основі загальноклінічних і лабораторних методів обстеження, електрокардіографії, ехокардіографії, магнітно-резонансної томографії. Окремо слід зазначити радіологічні методи, які застосовувалися в деяких випадках для встановлення кінцевого діагнозу або проведення лікувальних ендovasкулярних процедур. З метою зниження ризику негативного впливу іонізуючого випромінювання на плід використовувалася 640-зрізова комп'ютерна томографія з навантаженням до 50 мГрей, біпланова ангіографія з навантаженням до 100 мГрей. За відсутності абсолютних показань не використовувалися променеві методи дослідження до завершення основного періоду органогенезу (12 тиж. вагітності). Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, якщо жінка отримала іонізуюче опромінення в дозі понад 50 мГр протягом перших 14 днів після зачаття, то ймовірність формування вроджених вад або смерті плоду дуже низька. За даними провідних клінік світу, несприятливий вплив іонізуючого опромінення в дозі <50 мГр під час вагітності не доведений на розвиток вроджених вад, затримку інтелектуального розвитку і внутрішньоутробного росту плода або виникнення абортів.

Захист плода проводився із використанням свинцевого захисту живота вагітної та шляхом уникнення каудальних проєкцій. Постійно відбувався ультразвуковий та кардіотокографічний моніторинг стану плода. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів 2012 р., для визначення предикторів і причин розвитку ускладнень із боку серцево-судинної системи в матері використовувалася модифікована класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я та CARPREG і ZAHARA. Характеристика пацієнтів та виконуваних для них процедур наведена в таблиці.

У 7 пацієнток із ревматичною хворобою серця та мітральним стенозом III–IV ступеня (III–IV клас WHO) виконано черезшлуночкову мітральну комісуротомію без застосування апарату штучного кровообігу (АШК). У подальшому всім пацієнткам при досягненні терміну гестації 37–40 тиж. виконано кесарів розтин в ДУ «ІПАГ». У 5 пацієнток проведено кардіохірургічні втручання із застосуванням АШК: операція Бентала (n=2), радикальна корекція тетради Фалло (n=1), репротезування клапана серця (n=1), протезування клапана серця (n=1). Імплантовано 4 штучні водії ритму серця вагітним із повною атріо-вентрикулярною блокадою, які відносилися до III класу WHO. Двом пацієнткам із синдромом Вольф–Паркінсона–Вайта (WHO III) та пацієнтці із частими монорморфними шлуночковими екстрасистоліями виконано радіочастотну абляцію додаткових шляхів проведення імпульсів. У 2 пацієнток із коарктацією аорти виконано

Таблиця

**Характеристика пацієнтів і характер втручань (n=29)**

Патологія	Умовно-планове кардіохірургічне втручання (n=11)	Екстремне та невідкладне кардіо-хірургічне втручання (n=10)	Відсутність кардіохірургічного втручання (n=8)
Критичний стеноз клапанів серця	4	4	-
Неоперабельні вроджені вади серця	-	-	1
Аневризма аорти	1	1	-
Тромбоз штучного клапана серця	-	1	-
Коарктація аорти	2	-	-
Тетрада Фалло	-	1	-
Патологія міокарда	-	-	1
Життєзагрозливі порушення ритму серця	4	3	6

ендоваскулярне стентування звуженої ділянки аорти. Ефективна медикаментозна корекція проведена в 7 вагітних, усі вони в подальшому були родорозрішені в ІПАГ. За цей період на базі НІССХ проведено 8 кесаревих розтинів у жінок, які відносилися до IV класу за модифікованою класифікацією WHO.

Окремої уваги потребують пацієнтки, яким в екстреному порядку виконано кардіохірургічне втручання. Пацієнтка К., 27 тиж. вагітності, із критичним аортальним стенозом (градієнт тиску на вихідному тракті лівого шлуночка (ВТПШ) — 120 мм.рт.ст.). Стан жінки ускладнився фібриляцією шлуночків, що обумовило проведення реанімаційних заходів та екстрене кардіохірургічне втручання, а саме — протезування аортального клапана в умовах АШК. Результат операції — задовільний. Під час операції та в післяопераційному періоді проведено моніторинг стану плода. Проте на 2-гу добу післяопераційного періоду під час кардіотокографії діагностовано відсутність серцебиття в плоді. На ультразвуковому дослідженні підтверджено антенатальну загибель плода, у зв'язку з чим проведено дострокове розродження та плородурійну операцію. Жінка була виписана в задовільному стані, отримала рекомендації з контрацепції та планування сім'ї.

Пацієнтка М., 37 тиж., із тетрадою Фалло (IV клас WHO), градієнт на ВТПШ 86 мм.рт.ст., (про наявність ВВС знала з дитинства, батьки відмовлялись від оперативного втручання). Переведена в НІССХ із ІПАГ для проведення кесаревого розтину в умовах кардіохірургічного стаціонару згідно з Європейськими рекомендаціями кардіологів (2013) для вагітних високого ризику, під час якого виникла обструкція ВТПШ, що обумовило необхідність проведення екстреного кардіохірургічного втручання. Пацієнтці виконано радикальну корекцію тетради Фалло. Перебіг операції ускладнився тотальною матковою кровотечею на тлі тотальної гепаринізації в умовах використання штучного кровообігу, що викликало необхідність проведення пангістеректомії.

Пацієнтка О., 20 тиж. вагітності, із гострим тромбозом мітрального клапана (стан після протезування мітрального клапана в 1999 р.). Через 8 год. від моменту госпіталізації їй виконано репротезування мітрального клапана в умовах АШК. Стан плода та матері в післяопераційному періоді — задовільний.

Пацієнтка С., 40 тиж. вагітності, із синдромом Марфана та розшаровуючою аневризмою висхідної аорти. В екстреному порядку їй виконано кесарів розтин із народженням живої дитини та проведено операцію Бентала. На 8-му добу післяопераційного періоду в день очікуваної виписки зі стаціонару виникла дисекція черевної аорти, що є частим ускладненням при даному синдромі. Життя пацієнтці врятувати не вдалося.

Водночас, при дотриманні протоколу ведення вагітних із синдромом Марфана та аортопатією можна мінімізувати ризику і для матері, і для дитини. Так, пацієнтка Ю., напра-

влена на консультацію до фахівців нашої мультидисциплінарної команди у 19 тиж. вагітності з кардіальною патологією: синдромом Марфана, розширенням висхідної аорти 4,5 см, аневризмою кореня аорти 6,2 см. У терміні 19–20 тиж. вагітності їй виконано умовно-планову операцію Бентала. Післяопераційний період — без ускладнень. Під час операції та в післяопераційному періоді проведено моніторинг стану плода. На 38-му тижні вагітності на базі НІССХ проведено кесарів розтин із народженням здорової дитини. Стан жінки і дитини — задовільний, на 14-ту добу вони були виписані додому.

У 3 пацієнок (34, 23 та 22 тиж. вагітності відповідно) з ревматичною хворобою та критичним стенозом мітрального клапана (діаметр мітрального отвору — 0,8 см і менше) в екстреному порядку без застосування АШК виконано черезшлуночкову мітральну комісуротомію. Усі пацієнтки виписані в задовільному стані та розроджені в ІПАГ на 37–38-му тижні вагітності.

Фахівцями ІПАГ і НІССХ сумісно розроблено та впроваджено в практичну роботу локальні протоколи надання планової та екстреної кардіохірургічної і перинатальної допомоги вагітним із серцево-судинними захворюваннями, а також впроваджено в практику основні принципи кардіохірургічних втручань під час вагітності, у тому числі в умовах АШК. Відповідно до рекомендацій ESC, в Україні з 2013 р. спеціалізовану допомогу вагітним із кардіальною патологією надає мультидисциплінарна команда в складі фахівців ІПАГ і НІССХ.

## Висновки

Вагітні з кардіальною патологією потребують міжсекторальної взаємодії акушерів-гінекологів, кардіологів і кардіохірургів. Мультидисциплінарна допомога вагітним з особливими потребами значно знижує ризик смертності та інвалідазації матері й дитини.

Стратифікація кардіоваскулярного ризику за міжнародними шкалами дає змогу виокремити групи вагітних із патологією серця та магістральних судин, що підлягають екстреному, невідкладному або умовно-плановому кардіохірургічному або інтервенційному втручанням в різних термінах вагітності, а також групу пацієнок, які потребують консервативного лікування та динамічного мультидисциплінарного спостереження під час вагітності.

Створення та впровадження в практику провідних академічних високоспеціалізованих закладів протоколів маршрутизації даної групи хворих, протоколів анестезіологічного забезпечення та використання АШК у вагітних жінок дає змогу зменшити рівень материнської й малюкової смертності.

Впровадження мультидисциплінарної системи надання допомоги вагітним жінкам із кардіальною патологією у всіх центрах України сприятиме зменшенню рівня материнської та малюкової смертності в регіонах уже в недалекому майбутньому.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Карлюк М.Г. Принципы ведения гестационного процесса у беременных с врожденными пороками сердца тетрадой Фалло: дис. ... к.мед.н. / М.Г. Карлюк. — Москва, 2002. — 286 с.
2. Панкратова Н.Н. Особенности обезболивания операции кесарева сечения у больных пороками сердца / Н.Н. Панкратова // Беременность и сердечно-сосудистая патология / под ред. Л.В. Ваниной. — Москва, 1988. — С. 96—101.
3. Режим доступа: [http://www.doz.te.gov.ua/XML/260220151\\_e.htm](http://www.doz.te.gov.ua/XML/260220151_e.htm).
4. Сучасні підходи до ведення вагітності, пологів і лікування жінок з серцево-судинними захворюваннями на тлі серцевої недостатності (клінічні рекомендації) / В.В. Лазоришинець, Ю.В. Давидова [та ін.]. — Київ, 2015. — 79 с.
5. CEMACH Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood safer — 2003—2005: The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. — London: Centre for Maternal and Child Enquiries; 2008.

6. Changing mortality in congenital heart disease / P. Khairy, R. Ionescu-Iltu, A.S. Mackie [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 56. — P. 1149—1157.
7. Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience / V. Stangl, J. Schlad, G. Gossing [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. — 2008. — Vol. 10. — P. 855—860.
8. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984—1996 / B.M. Weiss, L.K. von Segesser, E. Alon [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 1643—1650.
9. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review / G.D. Pearson, J.C. Veille, S. Rahimtoola [et al.] // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 1183—1188.
10. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease / S.C. Siu, M. Sermer, J.M. Colman [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 515—521.

### Жизнеугрожающие состояния у беременных с сердечно-сосудистой патологией: мультидисциплинарный подход

**В.В. Лазоришинец<sup>1</sup>, С.О. Сиромеха<sup>1</sup>, К.В. Руденко<sup>1</sup>, Л.М. Прокопович<sup>1</sup>, Ю.В. Давыдова<sup>2</sup>, А.Ю. Лиманская<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.Н. Амосова НАМН Украины», г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — снизить уровень материнской и младенческой смертности и инвалидизации, применяя мультидисциплинарный подход к лечению беременных с жизнеугрожающей сердечной патологией.

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие беременные женщины (n=29) с кардиальной патологией, которым была оказана помощь в 2013–2015 гг. на базе ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.Н. Амосова НАМН Украины» и ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

**Результаты.** Все пациенты разделены на три группы: 1) беременные, которые требуют кардиохирургической помощи в экстренном и неотложном порядке (n=10); 2) беременные, которым кардиохирургическая помощь предоставляется в условно-плановом порядке (n=11); 3) группа беременных, которые не нуждаются в кардиохирургической помощи, но требуют мультидисциплинарного подхода и консервативного лечения (n=8). С искусственным кровообращением прооперировано 5 пациенток. У 7 пациенток с ревматической болезнью сердца и митральным стенозом III–IV степени (III–IV класс WHO) выполнена закрытая митральная комиссуротомия без применения искусственного кровообращения. Проведено 8 кесаревых сечений у женщин, которые относились к IV классу по модифицированной классификации WHO. У 2 пациенток с коарктацией аорты выполнено эндоваскулярное стентирование суженного участка аорты, в 6 случаях проведено хирургическое лечение нарушений ритма сердца.

**Выводы.** Беременные с кардиальной патологией нуждаются в межсекторальном взаимодействии акушеров-гинекологов, кардиологов и кардиохирургов. Мультидисциплинарная помощь беременным с особыми потребностями значительно снижает риск смертности и инвалидизации матери и ребенка, при условии проведения стратификации кардиоваскулярного риска. Отдельного внимания требуют беременные с жизнеугрожающими состояниями, которые подлежат экстренному или неотложному кардиохирургическому вмешательству.

**Ключевые слова:** беременность, врожденные пороки сердца, приобретенные пороки сердца, экстренная кардиохирургия, акушерская кардиология.

### Life-threatening conditions in pregnant's with cardiovascular pathology: multidisciplinary approach

**V.V. Lazoryshynez<sup>1</sup>, S.O. Siromakha<sup>1</sup>, K.V. Rudenko<sup>1</sup>, L.M. Prokopovych<sup>1</sup>, Yu.V. Davydova<sup>2</sup>, A.Yu. Limanska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to reduce maternal and infant mortality and morbidity, applying a multidisciplinary approach to the treatment of pregnant women with life-threatening heart disease.

**Patients and methods.** Pregnant women (n=29) with cardiac pathology, which were assisted during 2013–2015 in SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery NAMS of Ukraine» and SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine».

**Results.** All pregnant women were divided into three groups: patients, requiring cardiac emergency care (n=10); patients, who cardiac surgery care is provided in conventionally planned (n=11); patients, potentially not require cardiac care, but require multidisciplinary supervision (n=8). In 5 patients performed cardiac surgery using CAPB. In 7 patients with rheumatic heart disease and mitral stenosis III–IV degree (class III–IV WHO) was performed transventricular mitral commissurotomy without the use of cardiopulmonary bypass (CAPB). 8 Cesarean section were performed in women who belonged to Class IV for the modified classification WHO. In two patients with aortic coarctation performed endovascular stenting narrowed region of the aorta, in 6 cases performed surgical treatment of arrhythmias.

**Conclusions.** Pregnant women with cardiac pathology requiring intersectoral cooperation obstetrician, cardiologists and cardiac surgeons. Multidisciplinary care to pregnant women with special needs greatly reduces the risk of death and disability of mothers and children, subject to stratification of cardiovascular risk. Special attention required pregnant women with life-threatening conditions, which are subject to emergency or urgent cardiac surgery.

**Key words:** pregnancy, congenital heart disease, acquired heart disease, emergency cardiology, obstetric cardiology.

### Сведения об авторах:

**Лазоришинец Василий Васильевич** — член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., директор ГУ «НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Н. Амосова, 6; тел. (044) 275-42-33.

**Сиромеха Сергей Олегович** — к.мед.н., главный врач ГУ «НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Н. Амосова, 6; тел. (044) 275-40-22.

**Руденко Константин Владимирович** — д.мед.н., гл. внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Хирургия сердца и магистральных сосудов», зав. отделения хирургического лечения сердечной недостаточности и механической поддержки сердца и легких ГУ «НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Н. Амосова, 6; тел. (044) 249-64-18.

**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и

постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Прокопович Лилия Михайловна** — врач-кардиохирург отделения хирургического лечения врожденных пороков сердца у новорожденных и детей младшего возраста.

Статья поступила в редакцию 2.02.2016 г.

УДК 616.12-008.318.1-053.1

И.С. Лукьянова<sup>1</sup>, Г.Ф. Медведенко<sup>1</sup>, Е.Д. Жадан<sup>1</sup>,  
М.М. Петканич<sup>2</sup>, Б.Б. Кравчук<sup>2</sup>

## Фетальные тахикардии: данные литературы и случай собственного наблюдения

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.Н. Амосова НАМН Украины», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):22-26;doi 10.15574/PP.2016.65.22

Фетальные аритмии являются истинными в большинстве случаев и встречаются примерно в 1–3% от общего количества беременностей. Большинство из них — эктопические внутрипредсердные сокращения.

Диагностируются фетальные аритмии при ультразвуковой оценке частоты сердечных сокращений плода, начиная с 18 недель гестации. Приблизительно 10% плодов с нарушениями ритма имеют высокий риск внезапной смерти. Наиболее распространенной причиной в таких случаях являются суправентрикулярная тахикардия и фибрилляция предсердий, для брадиаритмий — выраженная синусовая брадикардия (чаще гипоксического генеза), выраженные АВ-блокады. Обследование всех плодов с нарушением ритма обязательно, особенно если в семье беременной уже были случаи внутриутробной остановки сердца и гибели плода. Выявленные при пренатальном плановом обследовании нарушения ритма у плода нуждаются в проведении экспертной эхокардиографии с оценкой возможного пре- и постнатального риска внезапной смерти и формирования аритмогенной кардиомиопатии. При выявлении нарушений ритма у плода, угрожающих жизни, для предотвращения развития декомпенсации или аритмогенной кардиомиопатии рекомендовано проводить фармакологическую терапию с учетом показателей гемодинамики беременной. А это в значительной степени влияет на благоприятный исход.

**Ключевые слова:** систолическая функция, фетальная тахикардия, антиаритмическая терапия.

Фетальные аритмии (ФА) являются истинными в большинстве случаев и встречаются примерно в 1–3% от общего количества беременностей [6]. Большинство из них — эктопические внутрипредсердные сокращения (premature atrial contractions — PACs). Однако наиболее частым нарушением ритма является предсердная экстрасистолия, которая не требует лечения и исчезает спонтанно [11]. Фетальные аритмии диагностируются при оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода, начиная с 18 недель гестации. Приблизительно 10% плодов с ФА имеют высокий риск внезапной смерти. Наиболее распространенной причиной в таких случаях являются суправентрикулярная тахикардия (СВТ) и фибрилляция предсердий, для брадиаритмий — выраженная синусовая брадикардия, АВ-блокады высокой степени: II ст. или полная [3, 4, 5, 13]. Обследование всех плодов с нарушением ритма обязательно, особенно если в семье беременной уже были случаи внутриутробной остановки сердца и гибели плода [2].

В норме сокращения сердца плода осуществляются за счет пейсмекерной активности клеток синусового узла и регистрируются с третьей недели беременности. Нормальный фетальный ритм составляет 120–160 уд./мин., а его вариабельность в норме увеличивается с увеличением срока беременности [13]. Существует классификация, определяющая характер фетального ритма (Ronp E., Tanpel M., 2001):

1. Физиологический фетальный ритм (120–160 уд./мин.).
2. Тенденция к брадикардии (101–119 уд./мин.).
3. Брадикардия (менее 100 уд./мин. не менее 10 с).
4. Тенденция к тахикардии (161–179 уд./мин.).
5. Тахикардия (более 180 уд./мин. не менее 10 с).

Истинная эктопия может протекать как эпизодически, исчезая в течение нескольких часов, так и быть перманентной до конца беременности, в родах и в неонатальном периоде. Аритмии, угрожающие жизни, чаще персистируют и требуют немедленной диагностики. В некоторых случаях лечение необходимо еще до рождения, в некоторых — после, а иногда лечение требуется во всем перинатальном периоде. Учитывая вышепредставленное, наиболее высокий риск внезапной смерти имеет именно плод,

из-за сложности и ограниченных методов диагностики и лечения.

Наиболее частой и высоко вероятной причиной развития сердечной недостаточности (СН) у плода являются тахикардии.

Синусовая тахикардия сама по себе не может рассматриваться как нарушение ритма сердца. Напротив, она представляет собой физиологический ответ на целый ряд стрессовых ситуаций, таких как лихорадка, уменьшение объема циркулирующей крови, беспокойство, физическая нагрузка, тиреотоксикоз, гипоксемия или застойная СН, а также острый дистресс плода. Однако при наличии системных заболеваний у плода синусовая тахикардия находится на втором месте по частоте встречаемости. Причиной ее может быть гипертиреоз матери, а приблизительно у 17% плодов от матерей, больных гипертиреозом, развивается тяжелая форма тиреотоксикоза. В связи с этим обнаружение синусовой тахикардии у плода может служить показанием к более углубленному обследованию.

Так, по данным Donofrio MT и соавторов в исследовании, которое длилось в период 2003–2014 гг., ФА были выявлены у 2,7% беременных (N=165), среди них обнаружены следующие нарушения ритма (табл. 1) [7].

По приведенным данным, симптомы СВТ, диагностированные во время рутинного ультразвукового исследования (УЗИ), свидетельствуют о высоком риске развития угрожающих жизни осложнений и требует немедленной консультации кардиолога для назначения специфической терапии тахикардии у плода. Отсроченное проведение антиаритмической терапии часто влечет за собой развитие СН в виде водянки плода [11]. Скорость развития водянки прямо пропорционально зависит от ЧСС плода (более 220 уд./мин., а время эпизода тахикардии более 30% от всего времени мониторинга). Вышеперечисленное является абсолютным показанием к госпитализации в лечебное учреждение высшего уровня и к проведению мультидисциплинарного консилиума в составе акушера-гинеколога, кардиолога-аритмолога и неонатолога. Показанием к родоразрешению является развитие СН у плода на фоне проводимой антиаритмической терапии. После родоразрешения в случае неэф-



Таблица 1

## Результаты проспективного исследования в 2003–2014 гг. (по данным Donofrio M.T. et al.)

Вид нарушения ритма	% (N=165)	Примечания
Предсердная экстрасистолия, не связанная с другими ФА	83	
Суправентрикулярная тахикардия	17	
Тахикардия с коротким желудочково-предсердным интервалом (V-A) (N=17):	10,3	
а) нестойкая тахикардия, которая не сопровождалась водянкой и не требовала лечения (N=4)	2,4	
б) стойкая суправентрикулярная тахикардия без водянки (N=8)	4,8	Терапия трансплацентарно дигоксином восстановила синусовый ритм Восстановление синусового ритма при помощи сочетанной терапии соталолом и дигоксином (N=3)
в) суправентрикулярная тахикардия, которая сопровождалась водянкой плода (N=5)	3	Неэффективная антиаритмическая терапия, родоразрешение в 36 недель. Постнатально выявлен синдром WPW (N=2)
Трепетание предсердий (N=9)	5,4	
а) без признаков водянки (N=7)	4,2	Трансплацентарная терапия дигоксином снизила ЧСС (N=5); восстановление синусового ритма при помощи сочетанной терапии соталолом и дигоксином (N=2)
б) с признаками водянки (N=2)	1,2	Не получено эффекта от комбинированной терапии, на 36-й неделе проведено родоразрешение с последующей электрической кардиоверсией
Тахикардия с атриовентрикулярной диссоциацией (N=1)	0,6	Выявлено на 25 неделе гестации, сопровождалось водянкой и миокардиальной дисфункцией. Несмотря на проводимую терапию амиодароном, плод замер <i>in utero</i>

фективной медикаментозной терапии проводится кардиоверсия [10].

Долгосрочный прогноз после проведения кардиоверсии обычно благоприятный. Общая смертность после пренатального лечения СВТ, осложненной водянкой плода, в зависимости от уровня клиники варьирует в пределах от 2 до 30%. По современным рекомендациям, наиболее информативными для прогнозирования развития СН, на сегодняшний день, у плода являются использование фетальной магнитокордиографии и тканевой доплерометрии [1, 9, 12].

Пренатальная медикаментозная терапия совпадает с таковой при СВТ и направлена на замедление ритма и профилактику развития аритмогенной кардиомиопатии, СН, дистресса плода и профилактику внутриутробного инфицирования (если таковое имеется) при достижении возраста плода, подходящего для родоразрешения и продолжения терапии новорожденному [7].

Вышесказанное показательно иллюстрирует клинический случай, успешно проведенный ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.Н. Амосова НАМН Украины».

Беременная К., 26 лет, беременность четвертая, роды вторые, направлена с диагнозом: врожденный порок сердца (ВПС), тахикардия у плода. При экспертном УЗИ, проведенном в отделении лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», выявлено: в полости матки один живой плод в головном предлежании, движения активные. ЧСС — 236–232 уд./мин. (по предсердиям и желудочкам), суправентрикулярная тахикардия (на протяжении всего исследования). Биометрические показатели (БФМП): бипариетальный размер — 84,4 мм (34 нед.), окружность (обхват) головы — 293,8 мм (32 нед.), окружность (обхват) живота — 280,1 мм (32 нед.), бедренная кость в длину — 57,9 мм (30,2 нед.), легкие II ст. зрелости. Предположительная масса плода — 1800±200 г. Внутренние органы и системы без особенностей.

Эхокардиография (ЭхоКГ): четырехкамерная позиция сердца визуализируется, верхушка сердца развернута в сторону желудка, ударный объем сердца — 450. Отмечается дилатация правого и левого предсердий. Диаметры магистральных артерий (МА) соответствуют сроку гестации, клапаны — без особенностей. Дуга аорты визуализируется на всем протяжении, кровоток не нарушен, артериальный проток визуализируется. Венозный приток к предсердиям не нарушен. Клапан овального окна пролабирует в полость ЛП. Фракция выброса левого желудочка менее 50% (рис. 1Б), отмечается снижение линейных скоростей кровотока на МА, МК и ТК. На МК, ТК — фетальный тип кровотока. Патологическая жидкость в полостях не визуализируется.

Количество околоплодных вод — в норме (АИ — 16,5). Плацента расположена по передней стенке матки, II ст. зрелости, толщина — 30–32 мм. Пуловина — 3 сосуда. Внутренний зев закрыт, шейка достаточной длины. При доплерометрии показатели кровотока в бассейне средней мозговой артерии — СМА (РИ — 0,71), артериях пуловины (РИ — 0,59–0,61) — в пределах нормы (рис. 1А и 1Б). В вене Галена — кровоток линейный, в брюшной аорте — пульсирующий, в абдоминальной части вены пуловины — линейный.

**Заключение:** беременность 32 недели (по первому дню ПМ, БФМП и предыдущим УЗИ). Нарушение ритма сердца у плода: суправентрикулярная тахикардия с признаками систолической сердечной недостаточности (формирование аритмогенной кардиомиопатии?). Данные о наличии гемодинамически значимых ВПС не выявлены.

При дополнительном обследовании было исключено наличие внутриутробного инфицирования и экстрагениальной патологии у беременной.

При проведении мультидисциплинарного консилиума в составе кардиолога, неонатолога и акушера-гинеколога было принято решение о пролонгировании беременности, учитывая недостаточный гестационный возраст, незрелость легочной ткани и отсутствие признаков дистресса



Рис. 1. А — спектр кровотока в бассейне средней мозговой артерии (в пределах нормы); Б — оценка сократительной функции миокарда (значительно снижена); В — спектр кровотока в артерии пуповины (в пределах нормы)

Таблица 2

Показатели фетальной гемодинамики на протяжении срока наблюдения

Показатель	Дата					
	28.11.14	1.12.14	2.12.14	9.12.14	17.12.14	22.12.14
ЧСС, уд./мин.	236	220	185	209	206	203
ФВ, %	50	52	68	70	65	65
РИ а. umb.	0,59	0,61	0,63	0,5	0,57	0,63
РИ СМА	0,71	0,7	0,7	0,68	0,68	0,68
V max на нисходящей аорте, см/с	55	65	65	90	70	70
С/Д на нисходящей аорте	5,6	6,1	6,2	5,8	5,4	7,3
V max ВП, см/с	35	30	35	31	20	20
С/Д ВП	2,8	2,1	2,1	1,9	2,18	1,9
А НПВ, см/с	23	22	22	21	19	19
Степень зрелости легочной ткани	2	2	2	2-3	2-3	3
Гестационный возраст плода	32	32	33	34	35	36

плода. К лечению (кроме метаболической и антигипоксантами) рекомендовано добавить блокаторы калиевых каналов (соталол) под контролем артериального давления (АД), ЧСС и электрокардиограммы (ЭКГ) у женщины. Однако применение данного препарата вызвало резкое снижение АД у женщины, а на гемодинамике плода не отразилось. При назначении β-адреноблокаторов (обзидан) состояние плода улучшилось, а побочных явлений у беременной не отмечалось (табл. 2).

По данным таблицы 1, начиная с 02.12.14 г., после назначения β-адреноблокаторов (обзидан, при индивидуальном подборе дозировки, учитывая показатели гемодинамики женщины) ЧСС плода несколько замедлилась, а сократительная функция миокарда нормализовалась. Данные о наличии дистресса плода не выявлены. 23.12.2014 г. по достижению гестационного возраста и степени зрелости легочной ткани плода для проведения более эффективной антиаритмической терапии проведено плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родился живой недоношенный (I ст.) мальчик, вес — 2870 г, рост — 48 см, 6 баллов по шкале Апгар.

В течение первого часа после родоразрешения были проведены ЭхоКГ, нейросонография (УЗ-признаки перивентрикулярной отечности), ЭКГ и консультация аритмолога из ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.Н. Амосова НАМН Украины (отделение хирургии сложных нарушений сердечного ритма и электрокардиостимуляции с рентгеноперационной). Постнатальные данные ЭхоКГ представлены в таблице 3.

Во время ЭКГ обнаружена тахисистолическая форма трепетания предсердий с ЧСС 280–300 уд./мин. и признаки патологии миокарда по данным ЭхоКГ (табл. 3). Через 2 часа после родоразрешения ребенок с диагнозом «трепетание предсердий» переведен в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.Н. Амосова НАМН Украины». Принято решение о про-

ведении электрической кардиоверсии. При подготовке к процедуре получены следующие данные лабораторных и инструментальных исследований: рН — 7,32; рСО<sub>2</sub> — 42 мм рт. ст.; ВЕ — -4; Насыщение О<sub>2</sub> — 45 вен.; калий сыворотки — 4,9 ммоль/л; натрий — 132 ммоль/л; АД — 65/49 мм. рт. ст.; гематокрит — 0,43. ЭхоКГ: КДО — 16 мл, ФВ — 35–40%,

МК — норма, обратный ток + (+); АК — норма, трехстворчатый, диаметр восходящей Ао — 0,8 см, сегмент С — 0,7 см, В — 0,3 см, А — 0,4 см; градиент давления — 6 мм. рт. ст.; ТК — норма, обратный ток + (+); клапан ЛА — норма (ЛА — 35 мм. рт. ст.). Учитывая результаты дообследования, установлен предварительный диагноз: кардиомиопатия аритмогенного генеза, относительная митральнотрехстворчатая недостаточность, легочная гипертензия, трепетание предсердий, тахисистолический вариант, СН-1, с систолической дисфункцией левого желудочка, ФК-1. ООО, ОАП.

Проведение процедуры: под в/в наркозом раствором пропофола 1% в дозе 4–5 мг/кг выполнена электрическая, синхронизированная с ЭКГ, кардиоверсия мощностью 2 Дж (из расчета 1 Дж/кг). Получено устойчивое восстановление синусового ритма с ЧСС 137 уд./мин. В течение 2 часов проведена инфузия амиодарона из расчета 10 мкг/кг/мин. и продолжительностью 2 ч. Начата инфузия левосимендана из расчета 0,2 мг/кг/мин. На следующие сутки, по данным ЭхоКГ, выявлены изменения насосной функции миокарда, которые свидетельствовали об эффективности терапии и признаки улучшения сократительной функции миокарда. Учитывая стабильность синусового ритма и ремоделирования миокарда, ребенок переведен в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

По данным таблицы 3, на фоне проводимой терапии показатели внутрисердечной гемодинамики нормализовались. По данным катамнестических исследований, ребен-

Таблиця 3

## Эхокардиографические показатели в динамике

Показатель	Сроки проведения исследования					
	1-й час после родоразрешения	2-й час после родоразрешения	После проведения кардиоверсии	7-е сутки	12-е сутки	7 месяцев
ЧСС, уд./мин.	213–219	280–300	137	150	144	110
КДО, мл	16,3	16	16	14,5	10	25
ФВ, %	30–40	35–40	50	75	66	71
Индекс ударного объема, мл/м <sup>2</sup>	11,2	12,1	18,2	32,7	36,7	31,3
Обратный ток МК	+	+	+	-	-	-
Обратный ток ТК	+	+	+	-+	-+	-

нок развивался соответственно возрасту, находился под наблюдением ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.Н. Амосова НАМН Украины». По данным ЭКГ и ЭхоКГ, эпизоды нарушения сердечного ритма и гемодинамики не наблюдались (табл. 3).

**Выводы**

Выявленные при пренатальном плановом обследовании нарушения ритма у плода нуждаются в проведении экспертной ЭхоКГ с оценкой возможного пре- и постнатального риска внезапной смерти и формирования аритмо-

генной кардиомиопатии. В связи с этим ведение подобной беременности должно быть мультидисциплинарным (акушер-гинеколог, кардиолог-аритмолог и неонатолог) с родоразрешением в учреждении III–IV уровня аккредитации при возможности консультации аритмолога в первые часы жизни новорожденного. При выявлении нарушений ритма у плода, угрожающих жизни, для предотвращения развития декомпенсации или аритмогенной кардиомиопатии рекомендовано проводить фармакологическую терапию с учетом показателей гемодинамики беременной. А это в значительной степени влияет на благоприятный исход.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бокерия Е.Л. Фетальные и неонатальные аритмии (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д.мед.н. / Е.Л. Бокерия. — Москва, 2012. — 48 с.
2. Сафонова И.Н. Фетальные аритмии: антенатальная ультразвуковая дифференциальная диагностика, прогнозирование постнатальных результатов и перинатальная практика / И.Н. Сафонова // SonoAce Ultrasound. — 2014. — № 26.
3. Conduction system disease in fetuses evaluated for irregular cardiac rhythm / B.F. Cuneo, J.F. Strasburger, R.T. Wakai [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2006. — Vol. 21. — P. 307.
4. Conduction system disease in fetuses with irregular rhythm diagnosed in utero by abnormal mechanical pr interval and confirmed by fetal magnetocardiography / B.F. Cuneo, J.F. Strasburger, R.T. Wakai [et al.] // Fetal Diagn Ther. in press.
5. Cuneo B.F. Outcome of fetal cardiac defects / B.F. Cuneo // Curr. Opin. Pediatr. — 2006. — Vol. 18. — P.490.
6. Deal B. Current concepts in diagnosis and treatment of arrhythmias in infants and children / B. Geal, G.S. Wolff, H. Gelband // Armonk (NY): Futura Publishing Company, Inc. — 1998. — P. 17.
7. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association / M.T. Donofrio, A.J. Moon-Grady, L.K. Hornberger [et al.] // Circulation. — 2014. — Vol. 129 (2183). — P. 242.
8. Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia / R.T. Wakai, J.F. Strasburger, Z. Li [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 307.
9. Magnetocardiography for the investigation of fetal arrhythmias / T. Menendez, S. Achenbach, E. Beinder [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88 (3). — P. 334–336.
10. Simpson J. Textbook of fetal cardiology / J. Simpson, L. Allen, L.K. Hornberger, G. Sharland (editors.); Greenwich Medical Media, Limited. — L.: 2000. — 421 p.
11. Strasburger J.F. Fetal arrhythmias / J.F. Strasburger // Prog Pediatr Cardiol. — 2000. — Vol. 11 (1) — P. 1–17.
12. Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias / A.J. Rein, C. O'Donnell, T. Geva [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106 (1827).
13. Zhao H. Fetal cardiac repolarization abnormalities / H. Zhao, J.F. Strasburger, B.F. Cuneo [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98. — P. 491.

**Фетальні тахіаритмії: дані літератури та власні спостереження**

*І.С. Лук'янова<sup>1</sup>, Г.Ф. Медведенко<sup>2</sup>, О.Д. Жадан<sup>1</sup>, М.М. Петканич<sup>2</sup>, Б.Б. Кравчук<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Фетальні аритмії є істинними у більшості випадків та зустрічаються в приблизно 1–3% від загального числа усіх вагітностей. Більшість із них — ектопічні внутрішньопередсердні скорочення.

Діагностуються фетальні аритмії при ультразвуковій оцінці частоти серцевих скорочень плода, починаючи з 18 тижнів гестації. Приблизно 10% плодів із порушеннями ритму мають високий ризик раптової смерті. Найбільш поширеними причинами в таких випадках є суправентрикулярна тахікардія та фібриляція передсердь, для брадиаритмії — виражена синусова брадикардія (найчастіше гіпоксичного генезу), виражені АВ-блокади. Обстеження усіх плодів із порушеннями ритму є обов'язковим, особливо якщо в родині вагітної в анамнезі були випадки внутрішньоутробної зупинки серця та загибелі плода. Виявлені під час планового пренатального обстеження порушення ритму серця в плода потребують проведення експертної ехокардіографії з оцінкою можливого пре- та постнатального ризику раптової смерті й формування аритмогенної кардіоміопатії. У разі виявлення таких порушень ритму в плода, що загрожують життю, для перешкодження розвитку декомпенсації або аритмогенної кардіоміопатії рекомендовано проводити фармакологічну терапію з урахуванням показників гемодинаміки вагітної. А це значною мірою впливає на сприятливий результат.

**Ключові слова:** систолічна функція, фетальна тахікардія, антиаритмічна терапія.

**Fetal tachyarrhythmia: literature data and case study***I.S. Lukianova<sup>1</sup>, G.F. Medvedenko<sup>1</sup>, O.D. Zhadan<sup>1</sup>, M.M. Petkanych<sup>2</sup>, B.B. Kravchuk<sup>2</sup>*<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Fetal tachyarrhythmia is unfeigned in most cases and occurs in about 1–3% of the total number of pregnancies. Most of it's kinds are ectopic intraatrial reductions.

FA is usually diagnosed during the routine, starting from 18 weeks of gestation, ultrasound assessment of the fetal heart rate. Approximately 10% of fetuses with rhythm disorders are at high risk of sudden death. Supraventricular tachycardia and atrial fibrillation are the most common causes of sudden death, the same is observed for bradyarrhythmias: manifest sinus bradycardia (hypoxic genesis) and expressed AV-blockade. The examination of all fetuses with arrhythmia was strongly recommended in cases of intrauterine cardiac arrest or death of the fetus in families. Arrhythmias which have been revealed during scheduled prenatal examination of the fetuses are in need of expert echocardiography assessment to determine the extent of possible pre- and postnatal risk of sudden death and the peril of arrhythmogenic cardiomyopathy formation. In case of identified life-threatening arrhythmia in fetus the pharmacological therapy, which greatly affects the favorable outcome is strongly recommended. It should be based on hemodynamic of pregnant and aimed to prevent the development of decompensation or arrhythmogenic cardiomyopathy.

**Key words:** systolic function, fetal tachycardia, antiarrhythmic treatment.

**Сведения об авторах:**

**Лукьянова Ирина Сергеевна** — д.мед.н, проф., руководитель отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-14-46.

**Медведенко Галина Федоровна** — к.мед.н, вед. н. с. отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Жадан Елена Дмитриевна** — врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Петканич Мирослав Мирославович** — кардиохирург лаборатории электрофизиологических, гемодинамических и ультразвуковых методов исследования с рентгеноперационной ГУ «НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Н. Амосова, 6.

**Кравчук Борис Богданович** — хирург высшей категории, зав. лабораторией электрофизиологических, гемодинамических и ультразвуковых методов исследования с рентгеноперационной ГУ «НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Н. Амосова, 6.

Статья поступила в редакцию 2.02.2016 г.

**НОВОСТИ****Ученые нашли ген,  
мутация которого вызывает заикание**

Исследователи выяснили, что мутация в гене *Gnptab* может привести к появлению заикания.

С полным текстом научной статьи можно ознакомиться в журнале *Current Biology*.

«Несмотря на то что способностью говорить обладают только люди, сам механизм речи основан на более простых составляющих. Вы должны контролировать частоту дыхания, движения мускулов языка и рта, а также инициировать движение. Эти механизмы одинаковы, например, у людей и у мышей», — комментирует Тим Холи, один из авторов работы.

Ученые анализировали звуки, которые издают мыши в случаях, когда им больно, когда они встречают

другую мышь или хотят привлечь грызуна противоположного пола. После этого исследователи вывели мышей, которые обладали мутацией в гене *Gnptab*. Оказалось, что эти грызуны делают гораздо более длинные паузы между издаваемыми звуками, а отдельные звуки повторяют сериями — по мнению ученых, это соответствует человеческому заиканию.

Таким образом, ученым удалось показать, что заикание может быть вызвано не только сильным стрессом или перенесенной в детстве психологической травмой, но и генетическими мутациями. Впрочем, как именно ген *Gnptab* связан с речью, ученым выяснить пока не удалось.

*Источник: med-expert.com.ua*



УДК 616.36-007.6:618.2/4+616-07

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

## Безопасность применения препаратов интерферона в лечении ОРВИ у беременных высокого риска

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ»

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):27-32;doi 10.15574/PP.2016.65.27

**Цель** — показать безопасность применения препаратов интерферона в лечении ОРВИ у беременных высокого риска.

**Пациенты и методы.** В исследовании использовался Назоферон спрей назальный 100 тыс. МЕ/мл 5 мл, производства «Фармак» (Украина), обладающий противомикробным, противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Препарат назначался с момента возникновения первых симптомов ОРВИ по 2 капли в каждую ноздрю до 4–5 раз в 1–3 сутки.

В исследование включены 26 беременных (основная группа) с экстрагенитальной патологией (врожденными и приобретенными пороками сердца), которым выставлен диагноз ОРВИ. Контрольную группу составили 20 больных, которые получали лечение ОРВИ по стандартным схемам симптоматической терапии.

Оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов проводилась на основании анализа частоты возникновения нежелательных явлений у всех исследуемых больных, а также анализа изменений состояния плода по данным ультразвукового исследования — УЗИ (плацентометрия, фетометрия) и доплер УЗИ (маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки). Эффективность терапии оценивалась согласно полученным данным о частоте элиминации возбудителя с помощью экспресс-тестов и о регрессе клинических проявлений ОРВИ.

**Результаты.** В настоящее время препараты интерферона заняли важную нишу в лечении ОРВИ различной этиологии. И если раньше их применение было ограничено в связи с низкой переносимостью и неудобством лекарственной формы, то разработки последних лет позволяют использовать их у широкого круга больных, особенно у беременных с экстрагенитальной патологией.

**Выводы.** Высокая концентрация действующих веществ непосредственно в очаге поражения, активность в отношении основных возбудителей ОРВИ, достоверная безопасность и простота использования обуславливают целесообразность включения Назоферона, производства («Фармак»), в комплексную схему лечения ОРВИ при беременности.

**Ключевые слова:** ОРВИ, беременность, Назоферон.

### Введение

Под термином «острые респираторные вирусные инфекции» (ОРВИ) в настоящее время понимают гетерогенную группу заболеваний, этиологическими агентами которых являются различные респираторные вирусы, преимущественно поражающие эпителий верхних дыхательных путей. ОРВИ сопровождаются рядом общетоксических симптомов — гипертермией, общим недомоганием и местными реакциями (ринореей, першением и болью в горле, кашлем).

Актуальность проблемы определена чрезвычайно высоким уровнем заболеваемости ОРВИ, ассоциированным с высокими экономическими потерями, прежде всего, за счет косвенных издержек, связанных с потерей трудоспособности, а также высокой частотой генерализации инфекции и развития вторичных бактериальных осложнений у беременных с экстрагенитальной патологией. Состояние женщин усугубляется наличием физиологической иммуносупрессии беременных.

У беременных при гриппе наблюдается повышенный риск тяжелых осложнений и смерти. С 2004 г. Консультативный комитет по иммунизации (АСИР, США) рекомендует инактивированную вакцину против гриппа для всех беременных во время сезона гриппа, независимо от триместра. Тем не менее, после рекомендации 2004 г., по оценкам, ежегодный охват вакцинации против гриппа среди беременных женщин составляет около 15% с увеличением до почти 50% в течение 2009 г. при гриппе А (H1N1). С апреля 2009 г. Комитет по контролю по заболеваниям (CDC, США) сотрудничает с государственными и местными отделами здравоохранения с целью усиления надзора за оказанием медицинской помощи при гриппе беременным и женщинам в послеродовом периоде. Для оценки материнской и младенческой результатов среди тяжелобольных

беременных и родильниц в 2009 г. во время пандемии А (H1N1) в CDC были проанализированы данные за период с 15 апреля 2009 г. по 10 августа 2010 г. Установлено, что из 347 тяжелобольных беременных женщин, 75 умерли от А (H1N1), а 272 женщины получали лечение в отделении интенсивной терапии и выжили.

В Канадском исследовании проанализированы темпы заболеваемости гриппом среди здоровых беременных и небеременных женщин в течение 6 (1994–2000) лет. Доказано, что при беременности частота госпитализации в связи с тяжелыми осложнениями возрастает в 18 раз. Если у беременных предварительно были коморбидные состояния, то риски намного выше.

Этиологическими агентами ОРВИ являются респираторные вирусы — риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), энтеровирусы, а также вирусы гриппа и парагриппа. Вклад отдельных вирусов в развитие заболевания вариателен и зависит от возраста пациентов и времени года, однако известно, что риновирусы являются самыми частыми возбудителями во всех возрастных группах. Ежегодный вклад риновирусной инфекции в структуру ОРВИ составляет 30–50%, при этом в осенний период этиологическое значение риновирусов возрастает до 80%. Вирусы гриппа ответственны за 5–15% случаев ОРВИ, а в период эпидемии этот показатель возрастает до 50%, коронавирусы обуславливают до 15%, РСВ встречается у 5% всех ОРВИ.

Наиболее опасными для беременных с экстрагенитальной патологией являются вирусы гриппа. Неблагоприятные исходы беременности зарегистрированы во время всех предыдущих пандемий гриппа. Так, во время пандемии гриппа 1918 г. среди беременных женщин часто отмечалось развитие синдрома потери плода (до 5,6%). Похожая картина наблюдалась в период азиатской панде-

мии гриппа 1957 г. Кроме того, в этот же период среди новорожденных отмечалась высокая частота регистрации дефектов развития центральной нервной системы и других систем органов [1,2].

Одним из наиболее частых осложнений гриппа во время беременности является синдром потери плода (самопроизвольные аборт, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды). Причина заключается в непосредственно эмбриотоксическом действии вируса и в нарушении маточно-плацентарного кровообращения на фоне интоксикации и гипертермии. По данным Климова В.А. (2009), частота самопроизвольного прерывания беременности составляет 20–25% при осложненном течении гриппа, преждевременные роды возникают у 16,5% рожениц. В серии исследований, полученных японскими учеными, показана возможность развития местной воспалительной реакции в тканях оболочек плода при инфицировании вирусом гриппа типа А. Кроме того, установлена способность вируса гриппа типа А вызывать апоптоз клеток хориона и экспрессию в них генов провоспалительных цитокинов: IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , а также ряда хемокинов: MCP-1, MIP-1 $\beta$ , IL-8, GRO- $\alpha$ , GRO- $\beta$ , ENA-78. Хемокины привлекают в очаг воспаления моноциты и нейтрофилы, которые дифференцируются под действием провоспалительных цитокинов и участвуют в фагоцитозе зараженных вирусом клеток. Подобный механизм развития гриппозной инфекции в тканях оболочек плода может иметь место при тяжелом течении гриппа у беременных и вносить свой вклад в развитие патологии плода и ухудшение состояния беременной [1,2].

Проблема возрастающей резистентности микроорганизмов к препаратам стандартной противомикробной терапии создает острую потребность в поиске новых эффективных лекарственных средств, позволяющих амплифицировать эффекты проводимых лечебных мероприятий. Такими средствами являются препараты, созданные на основе интерферона.

Как известно, сами интерфероны являются медиаторами иммунитета (цитокинами), обладающими универсально широким спектром биологической активности, в частности, антивирусным и иммуномодулирующим эффектом. Образование и действие интерферонов составляет важнейший механизм врожденного (естественного) иммунитета. При проникновении в клетку любого вируса в ней вырабатывается интерферон, подавляющий вирусную репликацию, блокируя синтез вирусспецифических белков.

Выработка интерферонов — первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. В отличие от антител, интерфероны ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Попадая из ворот инфекции в кровь, интерфероны распределяются по организму, предотвращая последующую диссеминацию вирусов.

Антивирусные свойства более всего присущи интерферону-альфа и интерферону-бета, а интерферон-гамма оказывает преимущественно иммунорегуляторные и антипролиферативные эффекты.

Наиболее детально изучены взаимоотношения системы интерферонов с вирусами гриппа. Последние обладают способностью угнетать выработку интерферона инфицированными клетками, что способствует быстрому прогрессированию инфекции. Указанные факты служат основанием для использования препаратов интерферона в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ. Наибольшее значение в лечении инфекционных заболеваний у людей имеет рекомбинантный интерферон-альфа.

Авторитетный обзор, включающий только плацебо-контролируемые исследования, подтверждает профилактическое действие интраназально применяемого интерферона в отношении ОРВИ (Jefferson T.O., Tugrell D. Antivirals for the common cold. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005; 3: CD002743).

Вероятность прямой вертикальной передачи вируса гриппа плоду считается низкой, поэтому побочные эффекты, наблюдаемые у плода от матери, перенесшей грипп, объясняются, в основном, материнским ответом на вирусную инфекцию.

Одним из механизмов, посредством которого материнская гриппозная инфекция связана с развитием врожденной патологии плода, является индукция лихорадки. Лихорадка во время беременности связана с возникновением дефектов нервной трубки, когда это происходит на ранних сроках беременности; и у новорожденных от матерей, инфицированных гриппом во время беременности, возникает большая вероятность врожденных аномалий, чем в неинфицированных контрольных группах.

Необходимо отметить, что у детей от матерей, перенесших грипп, в 4 раза повышается риск новообразований лимфатической и кроветворной ткани (отмечено при пандемии 1957 г.) и развития нейробластомы (табл. 1) [3].

Таблица 1

**Результаты исследований влияния вирусной инфекции на развитие онкологической патологии у детей**

Исследование	Место проведения	Дизайн	Инфекционный агент и заболевание	Заболевание у детей	Риск (95% CI)
Hakulinen et al. (1973)	Финляндия	Когортное исследование по историям родов	Азиатский грипп	Острый лейкоз в детском возрасте	Частота: Переболевшие матери 68,1/мл. Непереболевшие 4,2/мл. p=0,048
Austin et al. (1975)	Лос Анжелес	Когортное исследование по историям родов	Грипп	Острый лейкоз в детском возрасте	Относительный риск 3,4
Buckley et al. (1994)	США, Канада	Случай-контроль	Любая вирусная инфекция во время беременности у матери	Острый лимфобластный лейкоз	Отношение шансов 1,5 (p<0,05)
Kwan et al. (2007)	Калифорния	Случай-контроль	Грипп/пневмония	Острый лимфобластный лейкоз	Отношение шансов 1,89 (1,24; 2,89)
Mckinney et al. (1999)	Шотландия	Случай-контроль	Респираторные вирусные инфекции	Острый лимфобластный лейкоз	Отношение шансов 1,64 (0,60; 4,46)
Infante-Rivard et al. (2000)	Квебек Канада	Случай-контроль	Рецидивирующие вирусные инфекции	Острый лимфобластный лейкоз	Отношение шансов 1,09 (0,65; 1,84)

Согласно одной из гипотез, во время беременности инфекционный агент транслоцируется к плоду и вызывает генетическую нестабильность, что приводит к повышенному риску развития острого лимфобластного лейкоза (с-ALL, В-клеточный прекурсор ALL) в возрасте до 5 лет. Это предположение могло бы объяснить возникновение пика заболеваемости в возрастной группе 2–5 лет [4,5].

В связи с вышеуказанным необходимо уделять должное внимание профилактике, ранней диагностике и правильному лечению ОРВИ при беременности [6,7].

**Цель** работы — показать безопасность применения препаратов интерферона в лечении ОРВИ у беременных высокого риска.

### Материалы и методы исследования

В исследовании использовался Назоферон спрей назальный 100 тыс. МЕ/мл 5 мл, производства «Фармак» (Украина), обладающий противомикробным, противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Препарат назначался с момента возникновения первых симптомов ОРВИ по 2 спрей-дозы в каждую ноздрю до 4–5 раз на протяжении 5 суток.

В исследование были включены 26 беременных (основная группа) с экстрагенитальной патологией (врожденными и приобретенными пороками сердца), которым выставлен диагноз ОРВИ. Вирусная инфекция считалась установленной при наличии катарального синдрома, симптомов общей интоксикации, повышении температуры тела.

Диагностическое подтверждение вирусной инфекции проводилось с использованием экспресс-тестов для выявления аденовирусов и вирусов гриппа А и В (одношаговый иммунохроматографический анализ) СITO TEST ADENO RESPI и СITO TEST INFLUENZA A+B, производства «Фармаско» (Киев).

Все беременные, включенные в исследование, получали лечение в стационаре. Часть из них продолжала терапию в амбулаторных условиях.

Контрольную группу составили 20 больных, которые получали лечение ОРВИ по стандартным схемам симптоматической терапии (промывание носа солевыми растворами, полоскание горла антисептическими растворами, применение аэрозольных спреев и таблетированных (для сосания) антибактериальных препаратов, при необходимости, средств жаропонижающих и противовоспалительных).

Оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов проводилась на основании анализа частоты возникновения нежелательных явлений у всех исследуемых больных, а также анализа изменений состояния плода по данным ультразвукового исследования — УЗИ (плацентометрия, фетометрия) и доплер УЗИ (маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки). Эффективность терапии оценивалась согласно полученным данным о частоте элиминации возбудителя с помощью экспресс-тестов и регрессе клинических проявлений ОРВИ.

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам экспресс-тестов, беременные исследуемой группы были разделены следующим образом: с позитивным результатом (качественное определение аденовируса) — 19 человек; с позитивным результатом (качественное определение гриппа А, В) — 7 человек.

В группе контроля беременных с аденовирусной инфекцией было 17 человек, с вирусом гриппа А, В — 3 человека.

Таблица 2

#### Показатели эффективности лечения по группам

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
Длительность заболевания, дни	2–4	4–7
Исчезновение клинических симптомов, дни	2–4	4–7
Отсутствие необходимости применения симптоматической терапии	12 (46%)	—
Элиминация вируса на 4–5-е сутки от начала лечения	21(80,7%)	11(55%)
Элиминация патогенной микрофлоры ( <i>St. aureus</i> ) на 4–5-е сутки от начала лечения	13 (81,2%)	7(53,8%)

Таблица 3

#### Показатели плаценто- и фетометрии по данным ультразвукового исследования до и после лечения

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
Гипертрофия плаценты	5 (19,2%)	4 (20%)
Раннее старение плаценты	3 (11,5)	3 (15%)
Низкая плацентация	2 (7,6%)	1 (5%)
Расширение межворсинчатых пространств плаценты	—	—
Маловодие	2 (7,6%)	1 (5%)
Многоводие	3 (11,5%)	2 (10%)
Кисты сосудистого сплетения у плода	—	1 (5%)
Вентрикуломегалия плода	—	—

Эффект терапии был высоким. В случае начала применения Назоферона в первые 1–3 дня заболевания у 8 (30,7%) беременных наблюдалось практически полное исчезновение клинической симптоматики, еще у 14 (53,8%) отмечалось уменьшение длительности заболевания (симптомы интоксикации и катаральный синдром исчезали на 2–4 дня раньше, чем в группе сравнения), быстрее улучшалось состояние (табл. 2).

В исследуемой группе 12 (46%) беременных не нуждались в какой-либо симптоматической терапии.

При проведении контрольных экспресс-тестов смывов из полости носа на определение вирусов гриппа А, В и аденовирусов на 4–6-е сутки от начала лечения наблюдалась полная элиминация вирусов у 21 (80,7%) женщины исследуемой группы.

Безопасность действия Назоферона, по данным УЗИ, представлена в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что статистически значимые изменения в структуре плаценты, количестве околоплодных вод и наличии патологии плода в основной группе исследуемых беременных отсутствовали, по сравнению с контрольной.

Для оценки безопасности действия Назоферона на плод исследованы показатели маточно-плацентарно-

Таблиця 4

**Показатели маточно-плацентарного  
и плацентарно-плодового кровотока у беременных  
в зависимости от полученного лечения**

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
PI артерий пуповины	0,744±0,02	0,765±0,01
PI маточной артерии	0,82±0,014	0,84±0,011
Наличие диастолической вырезки, %	9	8
PI в бассейне СМА	0,731±0,044	0,691±0,012
Скорость кровотока в венозном протоке, см/с	46,26±2,21	47,32±1,85

го и плацентарно-плодового кровообращения у беременных.

Из таблицы 4 видно, что средние показатели IP в артериях пуповины, маточных артериях и в бассейне средней мозговой артерии не отличались между группами обследованных женщин ( $p>0,05$ ) и соответствовали норме.

Частота выявления диастолической вырезки соответствовала показателям среднестатистических данных в популяции.

Увеличение максимальной скорости кровотока в венозном протоке являлось ранним доклиническим признаком гипоксии плода и критерием для включения беременной в группу риска по развитию перинатальной патологии. В обеих группах исследуемых не наблюдалось достоверного увеличения скорости кровотока в венозном протоке, что исключало наличие гипоксии у плодов беременных, в том числе в группе получавших Назоферон.

## ЛИТЕРАТУРА

1. CDC. Influenza vaccination coverage among pregnant women United States, 2010–2011 influenza season // MMWR. — 2011. — Vol. 60. — P. 1078–1082.
2. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. — 2010. — Vol. 59 (No. RR-8).
3. Childhood leukaemia and infectious exposure: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS) / J. Simpson, A. Smith, P. Ansell, E. Roman // Eur. J. Cancer. — 2007.
4. Da Rocha Paiva Maia R. Infection and childhood leukemia: review of evidence / R. da Rocha Paiva Maia, V. Wunsch // Rev. Saude Publica. — 2013. — Dec.; Vol. 47 (6). — P. 1172–1185.
5. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia / K.Yu. Urayama, X. Ma, S. Selvin [et al.] // Int. J. Cancer. — 2011. — Vol. 128 (7). — P. 1632–1643.
6. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States / A.M. Siston, S.A. Rasmussen, M.A. Honein [et al.] // JAMA. — 2010. — Vol. 303. — P. 1517–1525.
7. Rasmussen S.A. Pandemic influenza and pregnant women / S.A. Rasmussen, D.J. Jamieson, J.S. Bresee // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 14. — P. 95–100.

### Безпека використання препаратів інтерферону в лікуванні ГРВІ у вагітних високого ризику

Ю.В. Давидова, А.Ю. Ліманська

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

**Мета** — показати безпеку використання препаратів інтерферону в лікуванні ГРВІ у вагітних високого ризику.

**Пацієнти та методи.** У дослідженні застосовувався Назоферон спреї назальний 100 тис. МЕ/мл 5 мл, виробництва «Фармак» (Україна), який володіє протимікробною, противірусною, імуномодулюючою та протизапальною дією. Препарат призначався з моменту виникнення перших симптомів ГРВІ по 2 краплі в кожний носовий хід до 4–5 разів на 1–3 доби.

У дослідження включено 26 вагітних (основна група) з екстрагенітальною патологією (вродженими і набутими вадами серця), яким встановлено діагноз ГРВІ. Контрольну групу склали 20 хворих, які отримували лікування ГРВІ за стандартними схемами симптоматичної терапії.

Оцінка безпеки і переносимості досліджуваних препаратів проводилась на підставі аналізу частоти виникнення небажаних явищ в усіх досліджуваних хворих, а також аналізу змін стану плода за даними ультразвукового дослідження — УЗД (плацентометрія, фетометрія) і доплер УЗД (матково-плацентарний і плодово-плацентарний кровотік). Ефективність терапії оцінювалася за отриманими даними про частоту елімінації збудника за допомогою експрес-тестів і про регрес клінічних проявів ГРВІ.

**Результати.** Нині препарати інтерферону посідають важливе місце в лікуванні ГРВІ різної етіології. І якщо раніше їх застосування було обмежене у зв'язку з низькою переносимістю і незручністю лікарської форми, то розробки останніх років дають змогу використовувати їх у широкого кола хворих, особливо у вагітних з екстрагенітальною патологією.

**Висновки.** Висока концентрація діючих речовин безпосередньо в осередку ураження, активність щодо основних збудників ГРВІ, достовірна безпека і простота використання обумовлюють доцільність включення Назоферона, виробництва («Фармак»), до комплексної схеми лікування ГРВІ при вагітності.

**Ключові слова:** ГРВІ, вагітність, Назоферон.

Необхідно отметить, что в основной группе обследуемых наблюдалось повышение уровня sIgA, уменьшение уровня IgG, в то время, как у женщин, не получавших терапию Назофероном, подобных изменений не было.

За все время исследования ни у одной больной не диагностировались нарушения в течение беременности, не регистрировались случаи внутриутробного страдания плода или рождения детей с врожденной патологией, не развивались побочные явления.

## Выводы

Эффективное лечение ОРВИ у беременных группы высокого риска является актуальным вопросом современной медицины. Трудности терапии данной группы заболеваний обусловлены своеобразным «порочным кругом», который поддерживается, с одной стороны, наличием физиологического иммунодефицита беременности, а с другой — того же иммунодефицита, но вызываемого возбудителями вируса.

В настоящее время препараты интерферона занимают важное место в лечении ОРВИ различной этиологии. И если раньше их применение было ограничено в связи с низкой переносимостью и неудобством лекарственной формы, то разработки последних лет позволяют использовать эти препараты у широкого круга больных, особенно у беременных с экстрагенитальной патологией. Высокая концентрация действующих веществ непосредственно в очаге поражения, активность в отношении основных возбудителей ОРВИ, достоверная безопасность и простота использования обуславливают целесообразность включения Назоферона, производства («Фармак»), в комплексную схему лечения ОРВИ при беременности.



# назоферон

назальний спрей рекомбінантного  
α-2b інтерферону для лікування та  
профілактики грипу та ГРВІ\*

Безпечність препарату НАЗОФЕРОН дозволяє  
рекомендувати його вагітним,  
а також жінкам, що годують груддю\*



\* Інструкція про застосування медичного імунобіологічного препарату.

Сертифікат про державну реєстрацію 657/11- 300200000 від 25.01.2013 р. Сертифікат про державну реєстрацію 862/11- 300200000 від 25.01.2013 р.

**Назва:** НАЗОФЕРОН

**Склад:** інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини не менше 100000 МО/мл. **Лікарська форма:** спрей назальний. **Фармакотерапевтична група.** L03A B05. Interferon alfa-2b. **Фармакологічні властивості.** НАЗОФЕРОН® – противірусний, антимікробний, протизапальний, імуномодуючий, антипроліферативний засіб. Біологічна дія інтерферону характеризується наступними ефектами: противірусний - пригнічує реплікацію вірусів (аденовірусів, вірусів грипу та ін.) за рахунок інгібуючої дії на процеси транскрипції і трансляції; антипроліферативний – пригнічує розмноження клітин (більшості ДНК- та РНК-вміщуючих вірусів). Інтерферон є медіатором імунітету та має виражену тканинну специфічність. Завдяки своїм ефектам, інтерферон захищає організм від збудників інфекційних захворювань (вірусів, бактерій, мікоплазм, патогенних грибів тощо). **Показання.** Профілактика та лікування ГРВІ, застудних захворювань: у дітей віком від 1 року та дорослих, включаючи вагітних жінок; при контакті з хворими на ГРВІ; при сезонному підвищенні захворюваності в організованих колективах (дитячих та дорослих), серед контингентів «ризик» – медичних працівників, вчителів та ін., особливо у період епідемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інтерферону альфа-2-b та інших компонентів, що входять до складу препарату. **Побічні реакції.** У поодиноких випадках – висипання на шкірі.

З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування.

Виробник: ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 74, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел.: +38 (044) 496-87-87; e-mail: info@farmak.ua Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/04/2016/НАЗ/Прек\_ПБ/001



**The safety of use of interferon preparations in the treatment of acute respiratory viral infections in high-risk pregnant women***Yu. V. Davidova, A. Yu. Limanskaya*

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

**Objective-** to show safety of use of interferon preparations in the treatment of acute respiratory viral infections in high-risk pregnant women.**Patients and methods.** In the study was used Nazoferon nasal spray in the dose of 100 thousand IU / ml 5 ml, produced by «Farmak» (Ukraine), which has antimicrobial, antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory action. The preparation was administered after onset of the first symptoms of ARVI by 2 drops in each nostril for 4–5 times per 1–3 day.

The study included 26 pregnant women (study group) with extragenital pathology (congenital and acquired heart diseases), with diagnosed ARVI. The control group consisted of 20 patients with ARVI who were treated with the standard regimens of the symptomatic therapy.

Evaluation of the safety and tolerability of preparations was conducted on the base of analysis of the incidence of adverse events in all studied patients, as well as analysis of fetal status changes according to the ultrasound investigation -USI (placentometry, fetometry) and Doppler ultrasonography (utero-placental and fetal-placental blood flow). The effectiveness of treatment was evaluated according to the information received about the frequency of elimination of the pathogen using rapid tests and about regression of clinical manifestations of the ARVI.

**Results.** Currently, interferon containing preparations occupied an important niche in the treatment of acute respiratory viral infections of various etiologies. Earlier, the use of such preparations was limited for the reason of low tolerability and the inconvenience of the dosage form. The development of the recent years allows using them in a wide range of patients, especially in pregnant women with extragenital pathology.**Conclusions.** The high concentration of active ingredients directly into the lesion, activity against major pathogens of acute respiratory viral infections, reliable security and usability determine the feasibility of including of Nazoferon, produced by («Farmak»), in the complex scheme of treatment of ARVI in pregnancy.**Key words:** acute respiratory viral infections, pregnancy, Nazoferon.**Сведения об авторах:****Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 18.02.2016 г.

**НОВОСТИ****Лечение врожденной катаракты с помощью стволовых клеток**

Новый метод лечения врожденной катаракты у детей с помощью стволовых клеток дает надежду на то, что эта проблема будет вскоре решена.

Лечить катаракту у маленьких детей хирургическим путем не всегда возможно, и после операции требуется длительное ношение специальных линз или очков. Если же операция не была произведена вовремя, то ребенок очень быстро становится слепым. Теперь есть проверенный метод лечения с помощью стволовых клеток, благодаря которому прозрачность хрусталика восстанавливается.

Собственные стволовые клетки внутри передней камеры глаза постоянно обновляют ткани, но с возрастом их активность значительно снижается. Когда же ребенку производят пересадку хрусталика, то вместе с этим удаляются и стволовые клетки глаза. Это неблагоприятно действует на зрение в будущем.

Именно поэтому ученые были в поиске малоинвазивной операции для новорожденных с катарактой.

В результате они нашли способ включить эндогенные стволовые клетки в переднюю камеру глаза, что стимулирует собственные стволовые клетки глаза обновлять хрусталик. Уже было 12 маленьких пациентов, чье зрение восстановлено с помощью метода внедрения стволовых клеток. Новый хрусталик вырастает внутри глаза за три месяца. Таким образом лечение катаракты у детей теперь может быть более эффективным и естественным.

Все пациенты, которые прошли через новый метод лечения, быстро восстановились и не страдали от воспалений глаз.

Другая группа ученых из Университета Каддифа провела ряд экспериментов, которые позволили им восстановить роговицу, хрусталик и конъюнктиву глаза кроликов. Ученые планируют продолжать свою работу, чтобы в дальнейшем сделать возможным создание полноценного трансплантата глаза слепому человеку.

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 618.3:616-053.1+616-053.31:616.12-009.861

**В.В. Камінський<sup>1</sup>, Т.В. Коломійченко<sup>1</sup>, О.Г. Бойчук<sup>1</sup>,  
Ю.О. Яроцька<sup>2</sup>, С.М. Корнієнко<sup>3</sup>**

## **Роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):33-36;doi 10.15574/PP.2016.65.33

**Мета** – встановити роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 50 вагітних жінок після допоміжних репродуктивних технологій із гепатобіліарними порушеннями (основна група), 50 вагітних жінок після допоміжних репродуктивних технологій без таких порушень (група порівняння) і 50 соматично здорових жінок із неіндукованою вагітністю (контрольна група) у терміні гестації 14–16 тижнів. Вміст L-аргініну в крові визначено за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладено реакцію L-нафтола з гіпобромідним реактивом. Рівень гомоцистеїну визначено методом ферментативної циклічної реакції, за допомогою набору Diasysis (Німеччина) з використанням аналізатора Respons 920 (Німеччина) за методикою виробника. Для кількісного визначення плацентарного фактора росту людини (PLGF) в зразках плазми крові використано імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

**Результати.** Для визначення ролі порушень регуляції судинного гомеостазу у виникненні ускладнень вагітності при печінкових порушеннях в основній групі виділено 2 підгрупи: 1-ша – 9 жінок із суттєвими акушерськими й перинатальними порушеннями (викидні та завмерлі вагітності, прееклампсія тяжкого ступеня, декомпенсований дистрес плода), 2-га – 31 жінка без таких порушень. Встановлено, що вагітність після програм допоміжних репродуктивних технологій проходила з особливо тяжкими ускладненнями в тих жінок із гепатобіліарними порушеннями, в яких вже на початку вагітності формування і розвиток плаценти відбувались в умовах ендотеліальної дисфункції (зниження рівня L-аргініну до  $39,8 \pm 2,0$  проти  $45,8 \pm 1,6$  ммоль/л у жінок без суттєвих порушень гестаційного процесу,  $p < 0,05$ ), негативної дії гомоцистеїну (підвищення до  $7,4 \pm 0,44$  проти  $6,4 \pm 0,36$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), порушень процесів ангиогенезу (зниження рівня PlGF крові  $70,5 \pm 11,9$  проти  $103,7 \pm 9,8$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Отже, ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних порушень при індукованій вагітності в жінок із гепатобіліарними порушеннями.

**Висновки.** В умовах гомеостатичного дисбалансу в даній категорії жінок порушення ендотелію та факторів судинної регуляції лежать в основі патогенезу репродуктивних, акушерських і перинатальних ускладнень, що є теоретичною передумовою для розробки патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики й лікування, спрямованого на корекцію виявлених порушень.

**Ключові слова:** вагітність, допоміжні репродуктивні технології, печінка, акушерські ускладнення, ендотелій.

### **Вступ**

Значущість проблеми перинатальних наслідків лікування безпліддя зростає, що обумовлено, з одного боку, незмінно високою часткою безплідних пар у популяції, а з іншого – все більшим поширенням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1]. За різними даними, вагітність, яка настала в результаті застосування ДРТ, відноситься до категорії високого ризику і відрізняється підвищеною частотою мимовільного переривання та акушерських ускладнень [12].

Проблема «патологія печінки і вагітність» також постійно перебуває в полі зору акушерів-гінекологів, а постійно зростаюче негативне навантаження різних факторів на організм жінки призводить до зростання частоти патологічних станів печінки, що, своєю чергою, ускладнює перебіг вагітності й погіршує її перинатальні наслідки [2, 11, 13].

Як відомо, ендотеліальна дисфункція є універсальним патогенетичним механізмом більшості захворювань, ендотелій не тільки регулює судинний тонус, але й бере участь у процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки. Крім того, ендотелій виробляє велику кількість біологічно активних речовин, які впливають на тонус та ангиогенез судин, регулюють гомеостаз, адгезію і агрегацію тромбоцитів, імунну та протизапальну відповідь [8].

При захворюваннях печінки відбувається пошкодження ендотеліальних клітин печінкових синусоїдів, зміни внутрішньопечінкової гемодинаміки, збільшення продукції цитокінів і вільних радикалів [3]. Процеси ангиогенезу в печінці тісно пов'язані з функціональною спроможністю

ендотелію. Оксид азоту (NO) синтезується гепатоцитами й клітинами ретикулоендотеліальної системи печінки [10]. При хронічних процесах у печінці пригнічуються процеси біосинтезу NO, унаслідок чого порушується баланс між вазоконстрикторами і вазодилаторами [13].

Ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль і при розладах репродуктивної сфери, зокрема безплідді, звичному невиношуванню вагітності [4, 7]. Деякі автори навіть вважають її основою патогенезу таких станів.

Серед численних факторів ендотеліального походження визнаним маркером ендотеліальної дисфункції є NO. Оксид азоту утворюється з L-аргініну під дією ферменту NO-синтази (NOS). Саме системі L-аргінін – NO сучасне акушерство відводить провідну вазорегуляторну роль у період гестації [5, 14].

Особливе значення для розвитку судинної мережі плаценти та її нормального функціонування мають судинні фактори, що стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин і підвищують їх життєздатність, до яких відноситься ендотеліальний фактор росту (VEGF), плацентарний фактор росту (PlGF) і фактор росту фібробластів (bFGF) [13].

Важливим фактором репродуктивних та акушерських порушень є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до пошкодження та активації ендотеліальних клітин, що значно підвищує ризик розвитку тромбозів. З іншого боку, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і сьогодні розглядається як одна з причин АФС. Гомоцистеїн індукує апоптоз клітин трофобласту і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що може бути причиною



Таблиця 1

**Показники регуляції судинного гемостазу у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій з функціональними порушеннями печінки**

Показник	Група вагітних жінок		
	основна	порівняння	контрольна
L-аргінін, ммоль/л	(44,2±1,1)*	47,3±1,3	52,6±1,4
Гомоцистеїн, мкмоль/л	(6,9±0,30)*	6,2±0,36	5,8±0,33
PIGF крові, пг/мл	(91,4±8,6)*	118,8±9,5	132,4±11,5

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації [6].

З урахуванням сучасних уявлень про ендотеліальну дисфункцію як універсальний пусковий механізм репродуктивних порушень, ролі судинних змін у порушенні процесів плацентатції, а також виявленої нами в жінок із безпліддям і гепатобіліарними порушеннями генетичної схильності до ендотеліальної дисфункції (неприятливі варіанти поліморфізмів гену eNOS) [13], нами проведено дослідження в таких жінок рівня донатора NO – L-аргініну, фактора пошкоджуючого ендотелій – гомоцистеїну та фактора ангіогенезу – PIGF.

**Мета** роботи – встановити роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику.

### Матеріали та методи дослідження

Для оцінки стану судинної регуляції у вагітних жінок високого ризику (вагітність після ДРТ, функціональні порушення печінки), залежно від розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, проведено дослідження відповідних показників у 50 вагітних жінок після ДРТ із гепатобіліарними порушеннями (основна група), у 50 вагітних жінок після ДРТ без таких порушень (група порівняння), у 50 соматично здорових жінок із неіндукованою вагітністю (контрольна група) в терміні вагітності 14–16 тижнів.

Вміст L-аргініну в крові визначено за допомогою фотометричного метода, в основу якого покладено реакцію L-нафтола з гіпобромідним реактивом. Рівень гомоцистеїну визначено методом ферментативної циклічної реакції, за допомогою набору Diasyis (Німеччина) з використанням аналізатора Resposn 920 (Німеччина) за методикою виробника. Для кількісного визначення плацентарного фактора росту людини (PLGF) в зразках плазми крові використано імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

### Результати дослідження та їх обговорення

За отриманими даними (табл. 1), у жінок основної групи спостерігалися суттєві зміни досліджуваних показників. Так, відмічалось достовірно щодо жінок контрольної групи зниження L-аргініну до 44,2±1,1 проти 52,6±1,4 ммоль/л ( $p < 0,05$ ) та підвищення гомоцистеїну. При цьому виявлявся суттєво знижений рівень PIGF крові (91,4±8,6 проти 132,4±11,5 пг/мл у жінок кон-

Таблиця 2

**Показники регуляції судинного гемостазу у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій із функціональними порушеннями печінки залежно від виникнення перинатальних порушень**

Показник	Група вагітних жінок	
	1-ша	2-га
L-аргінін, ммоль/л	(39,8±2,0)*	45,8±1,6
Гомоцистеїн, мкмоль/л	(7,4±0,44)*	6,4±0,36
PIGF крові, пг/мл	(70,5±11,9)*	103,7±9,8

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показника в жінок 2-ї групи ( $p < 0,05$ ).

трольної групи,  $p < 0,05$ ), що засвідчило порушення процесів ангіогенезу, яке, своєю чергою, негативно впливало на розвиток і функціонування плаценти та обумовлювало виникнення ускладнень вагітності й порушення стану плода, які часто відмічались у жінок із гепатобіліарними змінами.

Для визначення ролі порушень регуляції судинного гемостазу у виникненні ускладнень вагітності при печінкових порушеннях в основній групі виділено 2 підгрупи: 1-ша – 19 жінок із суттєвими акушерськими й перинатальними порушеннями (викидні та завмерлі вагітності, преєклампсія тяжкого ступеня, декомпенсований дистрес плода), 2-га – 31 жінка без таких порушень. Дослідженнями встановлено (табл. 2), що вагітність після програм ДРТ проходила з особливо тяжкими ускладненнями в тих жінок із гепатобіліарними порушеннями, в яких вже на початку вагітності формування і розвиток плаценти відбувались в умовах ендотеліальної дисфункції (зниження L-аргініну до 39,8±2,0 проти 45,8±1,6 ммоль/л у жінок без суттєвих порушень гестаційного процесу,  $p < 0,05$ ), негативної дії гомоцистеїну (підвищення до 7,4±0,44 проти 6,4±0,36 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), порушень процесів ангіогенезу (зниження PIGF крові 70,5±11,9 проти 103,7±9,8 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Отже, ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних порушень при індукованій вагітності в жінок із гепатобіліарними порушеннями.

### Висновки

Вагітність після програм ДРТ проходить з особливо тяжкими ускладненнями в тих жінок із гепатобіліарними порушеннями, в яких вже на початку гестації формування й розвиток плаценти відбуваються в умовах ендотеліальної дисфункції (зниження рівня L-аргініну), негативної дії гомоцистеїну, порушень процесів ангіогенезу (зниження рівня PIGF крові), тобто ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних порушень при індукованій вагітності в жінок із гепатобіліарними порушеннями.

В умовах гомеостатичного дисбалансу в даній категорії жінок порушення ендотелію та факторів судинної регуляції лежать в основі патогенезу репродуктивних, акушерських і перинатальних ускладнень, що є теоретичною передумовою для розробки патогенетично спрямованого комплексу профілактики й лікування, спрямованого на корекцію виявлених порушень.



## ЛІТЕРАТУРА

- Бойчук О.Г. Поліморфні варіанти гену ендотеліальної NO синтетази у жінок з безпліддям та порушеннями гепатобіліарної системи / О.Г. Бойчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2015. — № 1 (Т. 19). — С. 74—77.
- Дашкевич В.Е. Болезни печени и беременность / В.Е. Дашкевич // Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. — Київ : Здоров'я, 2000. — С. 249—258.
- Ермолов С.Ю. Дисфункция эндотелия печеночных гемокапилляров: оценка и коррекция гемодинамики в терапии хронических заболеваний печени / С.Ю. Ермолов, В.Г. Радченко, А.В. Шатров. — Санкт-Петербург, 2000. — 117 с.
- Комиссарова Ю.В. Трубно-перитонеальное бесплодие: клиническое значение определения сосудисто-эндотелиального фактора роста в прогнозировании синдрома гиперстимуляции яичников / Ю.В. Комиссарова, Л.Н. Кузьмичев // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 4. — С. 50—54.
- Матякубова С.А. Коррекция дисфункции эндотелия у женщин группы риска развития гестационной гипертензии / С.А. Матякубова // Архивь внутренней медицины. — 2015. — № 3. — С. 26—29.
- Мурашко Л.Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В12 в крови беременных с преэклампсией / Л.Е. Мурашко, Л.З. Файзуллин, Ф.С. Бадоева // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 4. — С. 22—25.
- Оценка состояния сосудистого эндотелия при различных акушерских патологиях / М. Пальцев, Л. Волкова, Е. Пальцева, О. Аляудина // Врач. — 2011. — № 5. — С. 86—87.
- Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев. — Санкт-Петербург : ИИЦ ВМА, 2007. — 296 с.
- Подольський В.В. Застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я / В.В. Подольський, Н.І. Раковська, В.М. Бадюк // Здоров'я жінки. — 2009. — № 40 (4). — С. 175—179.
- Ратникова Л.И. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени / Л.И. Ратникова, И.В. Мельников // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 4. — С. 50—54.
- Романенко Т.Г. Профилактика преэклампсии у беременных с патологией печени / Т.Г. Романенко, Г.Н. Жалоба, О.В. Морозова // Здоров'я жінки. — 2009. — № 3. — С. 74—76.
- Рудакова Е.Б. вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности / Е.Б. Рудакова, И.В. Бесман // Лечащий врач. — 2010. — № 3. — С. 46—48.
- Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia / S.C. Kim, J.K. Joo, D.S. Suh [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynecology Research. — 2012. — № 4 (38). — P. 665—673.
- Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension / A.C. Henriques, F.H. Carvalho, H.N. Feitosa [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2014. — № 3 (124). — P. 230—234.
- Hon W.M. Nitric oxide in liver diseases / W.M. Hon, W.H. Lee, H.E. Khoo // Annals of the New York Academy of sciences. — 2002. — Vol. 962. — С. 278—295.
- Panther E. Liver diseases in pregnancy / E. Panther, H.E. Blum // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2008. — № 133 (44). — P. 2283—2287.

### Роль нарушений сосудистой регуляции в возникновении перинатальных осложнений у беременных высокого риска В.В. Каминский<sup>1</sup>, Т.В. Коломийченко<sup>1</sup>, О.Г. Бойчук<sup>1</sup>, Ю.О. Яроцкая<sup>2</sup>, С.М. Корниенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия послеподипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>3</sup>ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — установить роль нарушений сосудистой регуляции в возникновении перинатальных осложнений у беременных высокого риска.

**Пациенты и методы.** Обследованы 50 беременных женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с гепатобилиарными нарушениями (основная группа) и 50 беременных женщин после вспомогательных репродуктивных технологий без таких нарушений (группа сравнения) и 50 соматически здоровых женщин с неиндуцированной беременностью (контрольная группа) в сроке беременности 14–16 недель.

Содержание L-аргинина в крови определяли с помощью фотометрического метода, в основу которого положена реакция L-нафтола с гипобромидным реактивом. Уровень гомоцистеина определялся методом ферментативной циклической реакции, с помощью набора Diasyis (Германия) с использованием анализатора «Respons 920» (Германия) по методике производителя. Для количественного определения плацентарного фактора роста человека (PLGF) в образцах плазмы крови использовался иммунохимический метод с электрохимолюминисцентной детекцией (ECLIA).

**Результаты.** Для определения роли нарушений регуляции сосудистого гомеостаза в возникновении осложнений беременности при печеночных нарушениях в основной группе выделено 2 подгруппы: 1-я — 19 женщин с существенными акушерскими и перинатальными нарушениями (выкидыши и замершие беременности, преэклампсия тяжелой степени, декомпенсированный дистресс плода), 2-я — 31 женщина без таких нарушений. Установлено, что беременность после программ вспомогательных репродуктивных технологий проходила по особо тяжелыми осложнениями у женщин с гепатобилиарной патологией, у которых уже в начале беременности формирование и развитие плаценты происходили в условиях эндотелиальной дисфункции (снижение уровня L-аргинина до 39,8±2,0 против 45,8±1,6 ммоль/л у женщин без существенных нарушений гестационного процесса, p < 0,05), негативного воздействия гомоцистеина (повышение до 7,4±0,44 против 6,4±0,36 мкмоль/л, p < 0,05), нарушений процессов ангиогенеза (снижение уровня PIGF крови 70,5±11,9 против 103,7±9,8 пг/мл, p < 0,05). Следовательно, эти факторы могут быть ранними прогностическими маркерами тяжелых акушерских и перинатальных нарушений при индуцированной беременности у женщин с гепатобилиарными расстройствами.

**Выводы.** В условиях гомеостатического дисбаланса у данной категории женщин нарушение эндотелия и факторов сосудистой регуляции лежат в основе патогенеза репродуктивных, акушерских и перинатальных осложнений, что является теоретической предпосылкой для разработки патогенетически обоснованного комплекса профилактики и лечения таких осложнений, направленного на коррекцию выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, печень, акушерские осложнения, эндотелий.

**Role of vascular regulation disturbances in the occurrence perinatal complications in high-risk pregnancies**V.V. Kaminsky<sup>1</sup>, T.V. Kolomiychenko<sup>1</sup>, O.G. Boychuk<sup>1</sup>, Yu.O. Yarotskaya<sup>2</sup>, S.M. Korniyenko<sup>3</sup><sup>1</sup>P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine**Purpose** — to establish the role of disorders of vascular regulation in the occurrence of perinatal complications in pregnant women at high risk.**Patients and methods.** The study included 50 pregnant women after ART with hepatobiliary disorders (study group) and 50 pregnant women after ART without such disorders (control group) and 50 somatically healthy women with non-induced pregnancy (control group) at 14–16 weeks of gestation. The content of L-arginine in the blood was determined by the photometric method, which was based on the L-naphthol with gipobromidnim reagent reaction. Homocysteine was determined by the enzymatic cycling reaction using a set Diasyis (Germany) using the analyzer «Respons 920» (Germany) in the manufacturer's procedure. For the quantitative determination of human placental growth factor (PLGF) in samples of blood plasma used immunochemical electrochemistry fluorescent detection method (ECLIA).**Results.** To determine the role of vascular homeostasis disorders regulation in the event of pregnancy complications in liver disorders in the study group allocated 2 groups: 1st — 19 women with essential obstetric and perinatal disorders (abortions and missed abortion, preeclampsia, severe, decompensated fetal distress), 2nd — 31 women without such disorders. It was found that pregnancy after ART programs held for particularly severe complications in women with hepatobiliary pathology, who already at the beginning of pregnancy, the formation and development of the placenta takes place under conditions of endothelial dysfunction (reduction of L-arginine to 39.8±2.0 versus 45.8±1.6 mmol/l in women without significant violations of gestation, p<0.05), the negative impact of homocysteine (an increase to 7.4±0.44 versus 6.4±0.36 mmol/l, p<0.05), violations of angiogenesis (PIGF decrease in blood to 70.5±11.9 versus 103.7±9.8 pg/ml, p<0.05). Consequently, these factors may be early prognostic markers of severe obstetric and perinatal disorders during induced pregnancy in women with hepatobiliary disorders.**Conclusions.** In the context of homeostatic imbalance in this group of women violation of the endothelium and vascular regulation factors underlie the pathogenesis of reproductive, obstetric and perinatal complications, which is the theoretical precondition for the development of a pathogenetic substantiation of complex prevention and treatment of complications, aimed at correcting the violations.**Key words:** pregnancy, ART, liver, obstetric complications, endothelium.**Сведения об авторах:****Коньков Дмитрий Геннадьевич** — д.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова.

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

**Булавенко Ольга Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.**Бурян Валентина Васильевна** — к.мед.н., ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, зам. гл. врача Винницкого городского клинического родильного дома №1 по поликлинической работе. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 98; тел. (0432) 511257.

Статья поступила в редакцию 2.02.2016 г.

**НОВОСТИ****Позвоночник будут «латать» полимерами**

Медики разработали новый способ справиться с последствиями операций на позвоночнике. Новый губчатый полимер, разработанный американскими учеными из клиники Майо в Миннесоте, делает такие хирургические вмешательства более доступными и безопасными.

Когда хирурги удаляют опухоли спинного мозга, «вычищается» значительное количество ткани и межпозвоночных дисков. Такие же последствия бывают и после хирургического вмешательства при некоторых травмах позвоночника. Перед врачами стоит задача устранить «пробелы». Пустоты должны быть заполнены, чтобы защитить спинной мозг и придать нужную форму поврежденным позвонкам. Раньше для этого служили костные трансплантаты. Чтобы разместить их через грудную клетку, приходилось делать масштабную операцию. Был и более современный метод: введение титановых стерж-

ней, способных расширяться, через небольшой надрез в спине. Но материал при этом достаточно дорогостоящий.

И вот наконец в лаборатории разработали специально для этих целей полимер, который в обезвоженном виде занимает небольшой объем. Так его и вводят в позвоночник. Затем материал впитывает жидкость из организма и заполняет доступные полости. Происходит это достаточно медленно, чтобы хирурги успели правильно разместить трансплантат, но не настолько, чтобы хирургическое вмешательство стало излишне затянутым. В лабораторных условиях новый материал уже доказал свою эффективность, теперь дело за клиническими испытаниями. Специалисты считают, что полимер можно использовать еще и в лечебных целях, введя в него необходимые препараты.

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616.36-008.6:618.2/3+616-08

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Мокрик

## Холестатичний гепатоз вагітних: акушерський та терапевтичний підходи

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):37-41;doi 10.15574/PP.2016.65.37

**Мета** — вивчити ефективність і безпечність використання препарату Урсоност (компанії Organosin виробництва Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Італія)) у жінок із холестатичним гепатозом вагітних.

**Пацієнти та методи.** Комплексно обстежено 42 вагітні, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології у 2013–2015 рр. Усі вагітні на момент спостереження перебували в кінці II та III триместрах вагітності. З 42 пацієнток сформовано три групи обстеження.

**Результати.** За результатами лікування Урсоностом у першій і другій групі досліджуваних жінок, спостерігалось поліпшення загального самопочуття, зокрема, зменшення стомлюваності, слабкості, диспепсичних розладів та шкірного свербіжу. Також нормалізувалися біохімічні показники крові.

**Висновки.** У результаті включення Урсоносту (компанії Organosin виробництва Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Італія)) до схеми лікування холестатичного гепатозу вагітних спостерігалось суттєве поліпшення загального самопочуття та нормалізація біохімічних показників крові жінок першої та другої досліджуваних груп. Застосування запропонованого лікувального комплексу в даній групі вагітних дало змогу поліпшити результати виходів вагітності та майже уникнути дострокового пологорозршення. Безпечність використання, відсутність побічного впливу на вагітну і плід дає змогу рекомендувати препарат Урсоност (компанії Organosin виробництва Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Італія)) до схеми лікування холестатичного гепатозу вагітних.

**Ключові слова:** вагітність, холестатичний гепатоз вагітних, Урсоност.

### Вступ

Холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) — дисфункція печінки, що характеризується найбільш доброякісним перебігом серед захворювань печінки, які зустрічаються тільки під час вагітності. Поширеність ХГВ серед усіх причин порушень функції печінки при вагітності становить 1 випадок на 500 вагітностей, поступаючись за частотою лише вірусним гепатитам [3,4].

Холестаз вагітних може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом, так як сімейний анамнез обтяжений у 40–45% [3,4].

Патогенез ХГВ є багатофакторним, генетичні, гормональні та екологічні чинники відіграють важливу роль. При ХГВ існує підвищений потік жовчних кислот (ЖК) від матері до плоду, що підтверджується підвищеним рівнем ЖК в амніотичній рідині, пуповинній крові і меконії. Центральна роль гормональних чинників підтверджується більш високою частотою ХГВ при багатоплідній вагітності, при прийомі високодозових оральних контрацептивів. Недавні генетичні дослідження виявили зміни варіанту гену гепатоканалікулярних транспортних білків (АТФ-зв'язуючого касетного (АВС) транспортеру В4 — фосфатидилхолін флопази, при чому АВС транспортер В11 відповідає за насос-експорт ЖК, АВС транспортер С2 — за кон'югований органічний аніон, транспортер АТР8 В1 — за формування FIC1) та їх регуляторів (наприклад, датчику ЖК — фарнесоїд Х-рецептор, FXR) у деяких пацієнтів з ХГВ. Помірні зміни цих печінкових каналцевих транспортерів стає тригером холестаза, причому їх транспортні можливості під дією гормонів або інших субстратів перевищуються під час вагітності. В даний час генетичні тести виконуються тільки в науково-дослідних лабораторіях і не застосовуються для діагностики або стратифікації ризику. Проте, аналіз мутації АВСВ4 має бути розглянутий у майбутньому, якщо холестаз (з підвищеним рівнем ГГТ) зберігається після пологів [4].

Фізіологічна вагітність є сприятливим фоном для згущення і збільшення в'язкості жовчі, гіпотонії жовчовідних шляхів і підвищення проникності жовчних каплярів унаслідок стимулюючого впливу на процеси жовчо-

утворення і одночасно інгібуючим впливом статевих стероїдів на процеси жовчовиведення [3,6].

Клінічне значення холестаза залежить насамперед від затримки в організмі речовин, що в нормі видаляються з жовчю через кишечник. Розвиток патологічних змін пов'язаний із ЖК, що становлять більше двох третин об'єму сухого осаду жовчі. ЖК є провідним фактором, що має токсичний вплив на гепатоцити. Накопичення ЖК у печінці в підвищених концентраціях призводить до пошкодження мембран гепатоцитів унаслідок розчинення ліпідів мембран [1,2,6]. Розвиток некрозів гепатоцитів пояснюється пошкодженням ЖК мітохондріальних мембран, що призводить до зменшення синтезу АТФ у клітині, підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію і стимуляції кальційзалежних гідролаз, що руйнують цитоскелет печінкової клітини [5,7].

Найбільш чутливим маркером для визначення діагнозу ХГВ є вимірювання концентрації сироваткових ЖК, підвищення яких реєструється до появи клінічних і біохімічних ознак внутрішньопечінкового холестаза [7].

Акумуляція компонентів жовчі в гепатоцитах, печінкових каналцях, надмірна концентрація компонентів жовчі в крові, накопичення ЖК у підшкірній клітковині, зниження вмісту жовчі в кишечнику обумовлюють специфічність клінічних проявів ХГВ: шкірний свербіж, жовтяницю, темну сечу, стеаторею, мальабсорбцію, дефіцит жиророзчинних вітамінів, порушення мінералізації кісток [8,9].

Домінуючим і часто єдиним симптомом ХГВ є інтенсивний шкірний свербіж, що має тенденцію до посилення в нічний час і призводить до порушення глибини сну. Найбільш характерною локалізацією свербіжу являється передня черевна стінка, долоні, гомілки.

При ХГВ спостерігається збільшення випадків післяпологової кровотечі. Для синтезу печінкою факторів коагуляції II, VII, IX, X потрібен адекватний тканевий рівень вітаміну К. Оскільки це жиророзчинний вітамін, то адекватна його абсорбція з кишечника залежить від достатньої секреції кількості ЖК. Дефіцит вітаміну К може мати місце при тяжкому або тривалому холестазі [7].

Таблиця 1

Призначення медикаментозної терапії при ХГВ

Препарат	Категорія за FDA	Ризики
УДХК	B	Низький
Преднізолон	C	Низький ризик • надниркова недостатність • вовча паща
Азатиопрін	D	Низький ризик

Холестатичний гепатоз вагітних не є протипоказанням до виношування вагітності, але тривала холемія спричиняє суттєве порушення енергетичного обміну в печінці, гіпоксію, нерідко з появою цитолітичного компоненту та геморагічного синдрому, що несприятливо впливає на вагітність, приводить до передчасних пологів, погіршує прогноз, підвищує перинатальні ускладнення.

У клінічній практиці для підтвердження діагнозу акушерського холестазу достатньо збільшення концентрації трансаміназ, гамма-глутамілтрансферази та/або солей ЖК. Рівень лужної фосфатази під час вагітності, як правило, плацентарного походження і зазвичай не відображає захворювання печінки.

В останні роки дослідженнями провідних світових клінік доведено ефективність використання препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при лікуванні ХГВ. Урсодезоксихолева кислота являє собою третинну ЖК, яка не має токсичних властивостей та конкурентно витісняє токсичні ЖК.

Застосування УДХК при лікуванні ХГВ зазначено в рекомендаціях EASL (2009) та RCOG (2011). УДХК у дозі 10–20 мг/кг на добу розглядається в якості терапії першої лінії для ХГВ на основі доказів, отриманих в рандомізованих клінічних дослідженнях [3,4,8–10]. Застосування УДХК може покращити клінічну картину, знизити свербіж та показники функціональних печінкових тестів у 67–80% хворих на ХГВ, але зниження частоти ускладнень у плода є ще недостатньо визначеним.

S-аденозил-L-метіонін вважається менш ефективним, ніж УДХК, але може мати адитивний ефект. Якщо симптоми свербіжу не знижуються при виключно УДХК стандартній терапії протягом декількох днів, доза може бути збільшена до 25 мг/кг/день, або, в якості альтернативи, проводиться лікування за допомогою S-аденозилметіоніну (в поєднанні з УДХК) або рифампіцином на індивідуальній основі (табл. 1) [3,4,8,11].

Алгоритм диференціальної діагностики печінкових ускладнень при вагітності наведено в таблиці 2.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань комплексно обстежено 42 вагітні, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології у 2013–2015 рр. Усі вагітні на момент спостереження перебували в кінці II та III триместрів вагітності. З 42 пацієнок сформовано три групи обстеження (табл. 3).

Першу групу склали 11 вагітних, які попередньо не мали захворювань гепатобіліарної системи. При проведенні біохімічних досліджень у даної когорти пацієнок діагностувався нормальний рівень білірубину, підвищення рівня печінкових ферментів в 1,3–1,5 разу; помірне підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), рівня глікозаміногліканів (ГАГ); підвищення рівня ЖК до 35–38. При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) печінки: розміри не збільшені, ехогенність паренхіми не підвищена (нормальна), край – гострий. При виконанні УЗД плода з доплерометричним кортируванням: внутрішньоутробний стан плода не порушений.

До другої групи увійшли 19 вагітних, які також попередньо не мали хронічної патології печінки та жовчовідних шляхів. При проведенні біохімічних досліджень у вагітних даної групи виявлявся дещо підвищений рівень білірубину в крові, до того за рахунок прямого; значне підвищення рівня трансаміназ крові (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), ЛФ), значуще перевищення норм ГАГ, підвищення рівня ЖК до 40–45. При проведенні УЗД печінки: розміри не збільшені, ехогенність паренхіми нормальна, край – гострий. При виконанні УЗД плода з доплерометричним картируванням виявлено порушення внутрішньоутробного стану плода. У 15 вагітних діагностувався дистрес плода в стадії компенсації та субкомпенсації, а також синдром затримки росту плода I та II ступеня. У 4 випадках виявлявся дистрес плода в стадії декомпенсації, що стало приводом для дострокового ургентного пологовирозрішення.

Третю групу становили 12 пацієнок, які до настання вагітності мали хронічні захворювання гепатобіліарної системи. При проведенні біохімічних досліджень у даної когорти пацієнок діагностувався підвищений рівень білірубину, до того за рахунок непрямої фракції; підвищення рівня печінкових ферментів у 2 рази; незначне підвищення активності ЛФ, значне підвищення рівня ГАГ і показники рівня ЖК у межах норми. При проведенні УЗД печінки зберігались ті самі відхилення від норми, які мали

Таблиця 2

Диференціальна діагностика порушень функції печінки при вагітності

Параметр	ХГВ	HELLP-синдром	Гостра жирова дистрофія печінки
Дебют (триместр)	2–3	3/після пологів	3/після пологів
Частота, % вагітностей	0,1–1,0	0,2–0,6	0,005–0,01
Повтор при наступній вагітності, %	45–70	4–19	20–70 (носії мутацій гену LCHAD)
Антенатальна загибель плода/перинатальна смертність, %	0,4–1,4	11	9–23
Материнська смертність, %	0	1–25	7–18
Сімейний анамнез	+	-	+
Наявність преєклампсії	-	+	50%
Клінічна симптоматика	Свербіж шкіри, підвищення рівня ЖК, підвищення АСТ, АЛТ	Гемоліз, підвищення АСТ, АЛТ, тромбоцитопенія	Печінкова недостатність, жовтяниця, коагулопатія, енцефалопатія, гіпоглікемія, ДВЗ-синдром
Підвищення трансаміназ	Помірна — 10–20 N	Помірна — 10–20 N	5–15 N
Білірубін	<5 мг/дл	Переважаю < 5 мг/дл	Часто < 5 мг/дл



# УРСОНОСТ



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА

150 мг №20  
300 мг №20

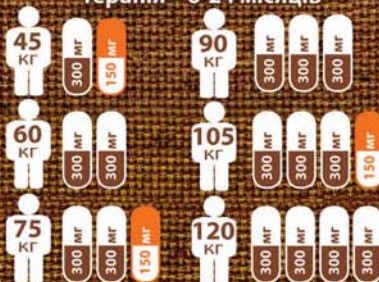
## ПЕЧІНКА ВІД ХВОРОБ СТРАЖДАЄ, З УРСОНОСТОМ — РОЗКВІТАЄ!



РП UA/12572/01/01 № UA/12572/01/02

### РОЗЧИНЕННЯ РЕНТГЕН-НЕГАТИВНИХ ХОЛЕСТЕРИНОВИХ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ

1 раз на добу, ввечері  
10 мг/ 1 кг ваги пацієнта  
терапія – 6-24 місяців



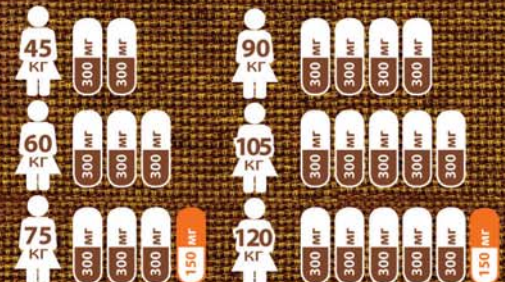
### ЛІКУВАННЯ ГАСТРИТУ З РЕФЛЮКСОМ ЖОВЧІ

1 раз на добу, ввечері  
терапія – 10-14 днів



### ЛІКУВАННЯ ХОЛЕСТАТИЧНОГО ГЕПАТОЗУ ВАГІТНИХ

в три прийоми



**ОСОБЛИВІ ДОЗИ, ЩО ДОЗВОЛЯЮТЬ СКОРОТИТИ КІЛЬКІСТЬ ТАБЛЕТОК НА ПРИЙОМ!  
ГЕПАТОПРОТЕКТОР З ДОКАЗОВОЮ БАЗОЮ!  
ЗРОБЛЕНО В ІТАЛІЇ!**

**Протипокази.** Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гостре запалення жовчного міхура або жовчних протоків. Непрохідність жовчних протоків (закупорка загальної жовчної протоки або протоки міхура). Капсули Урсонест не призначають хворим з жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями, порушеною скоротністю жовчного міхура або пацієнтам, які мають часті жовчні коліки.

З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції

**Спосіб застосування та дози.** Застосовувати урсодезоксиголеву кислоту слід під наглядом лікаря. 10 - 15 мг урсодезоксиголевої кислоти/кг маси тіла.

**Побічні реакції.**

Пастоподібні випорожнення або діарею протягом лікування урсодезоксиголевою кислотою.

Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу повідомлялося про сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї.

Дуже рідко при лікуванні урсодезоксиголевою кислотою може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів.

Дуже рідко можуть спостерігатися висипання (кропив'янка).

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ

ТОВ "Органосін" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 |  
тел/факс +38(044) 456 99 33

Organosyn



Таблиця 3

**Показники інструментального, лабораторного обстеження та схеми лікування в жінок із холестатичним гепатозом вагітних**

Групи обстеження	Наявність попередніх захворювань гепато-біліарної системи	Біохімічні дослідження					Інструментальні обстеження		Терапія
		Білірубін	Аланінаміно-трансфераза (АЛТ)	Лужна фосфатаза (ЛФ) (МЕ/л)	γ-глутаміл-транспептидаза (γ-ГТ)	жовчні кислоти (ЖК)	Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки	УЗД і доплер плода	
I (n=11)	ні	N	45–75	75–120	//	20–35	Розміри: не збільшена Ехогенність: N Край: гострий	Внутрішньо-утробний стан плода не порушений	УДХК (Урсоност)
II (n=19)	ні	Може підвищуватись за рахунок прямого	250–340	120–370	////	38–42	Розміри: не збільшена Ехогенність: N Край: гострий	Дистрес плода СЗРП (у 4 випадках дострокове пологорозрішення)	УДХК (Урсоност) + S-аденозил-метионін
III (n=12)	так	Підвищення за рахунок непрямого	87–120	57–100	///	N	Збереження змін, які мали місце до вагітності	Внутрішньо-утробний стан плода не порушений	S-аденозил-метионін

місце в даній пацієнтки ще до вагітності. При виконанні УЗД плода з доплерометричним кортируванням: внутрішньоутробний стан плода не порушений.

**Результати дослідження та їх обговорення**

За результатами проведених біохімічних та інструментальних методів дослідження, для кожної досліджуваної групи був запропонований відповідний комплекс лікувальних заходів.

Для вагітних першої групи (n=11) в якості терапії застосовувався препарат УДХК компанії Organosin виробництва Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Італія) Урсоност у дозі 12–16 мг/кг маси тіла на добу в 1–3 прийоми протягом трьох тижнів. Доза препарату прямо залежала від маси тіла пацієнтки (табл. 4).

У вагітних другої групи (n=19) в якості терапії застосовувалась комбінація препаратів: препарат УДХК компанії Organosin виробництва Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Італія) Урсоност у дозі 12–16 мг/кг маси тіла на добу в 1–3 прийоми протягом 3 тижнів і гепатопротектор (S-аденозинметионін) внутрішньовенно крапельно в дозі 400–800 мг 1 раз на добу (залежно від тяжкості проявів ХГВ) до 7–10 днів із подальшим використанням даного препарату в таблетках по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 2 тижнів

Таблиця 4

**Схеми призначення препарату Урсоност залежно від маси жінки при холестатичному гепатозі вагітних**

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг маси тіла)
47–62	12–16
63–78	13–16
79–93	13–16
94 та більше	14–16

Таблиця 5

**Клінічні результати терапії Урсоностом**

Симптоми	Лабораторні показники
Шкірний свербіж ↓	γ-ГТ ↓↓
Стомлюваність/слабкість ↓	Лужна фосфатаза ↓↓
Диспептичні розлади ↓	АЛТ ↓
	Жовчні кислоти ↓↓

(при вазі пацієнтки до 80 кг). При вазі вагітної від 80 кг препарат S-аденозинметионін по 1 флакону внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу до 7–10 днів із наступним переходом на таблетовану форму по 2 таблетки 2 рази на добу протягом двох тижнів.

У третій групі вагітних застосовувався в якості терапії препарат S-аденозинметионін по 400–800 мг внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу до 7–10 днів із наступним переходом на таблетовану форму по 2 таблетки 2 рази на добу протягом 2 тижнів.

Усі вагітні із ХГВ отримували дезінтоксикаційну терапію, ентеросорбенти, антигістамінні препарати, симптоматичну терапію.

За результатами лікування Урсоностом у першій і другій групі досліджуваних жінок (табл. 5), спостерігалось поліпшення загального самопочуття, зокрема, зменшення стомлюваності, слабкості, диспептичних розладів і шкірного свербіжу. Також нормалізувалися біохімічні показники крові.

**Висновки**

Велика кількість експериментальних досліджень, багато з яких підтверджені клінічно, свідчать на користь гіпотези плейотропного дії УДХК, що включає стимуляцію секреторної активності клітин печінки і біліарного тракту (холеретичний ефект), антиапоптотичний, мембраностабілізуючий (цитопротективний), імуномодуючий, антифібротичний, гіпохолестеринемічний, холелітолітичний, протипухлинний ефекти.

У результаті включення Урсоносту компанії Organosin виробництва Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Італія) до схеми лікування ХГВ спостерігалось суттєве поліпшення загального самопочуття і нормалізація біохімічних показників крові жінок першої та другої досліджуваних груп.

Застосування запропонованого лікувального комплексу в даній групі вагітних дало змогу покращити результати виходів вагітності та майже уникнути дострокового пологорозрішення.

Безпечність використання, відсутність побічного впливу на вагітну та плід дає змогу рекомендувати препарат Урсоност компанії Organosin виробництва Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Італія) в схемі лікування ХГВ.

## ЛІТЕРАТУРА

- Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J et al. 2014. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 109: 76–84.
- Bacq Y. 2011. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 35: 182–193.
- Obstetric Cholestasis. RCOG, Green-top Guideline No. 43, April 2011.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology.* 2009; 51: 237–267.
- Lee R.H., Kwok K.M., Ingles S., Wilson M.L., Mullin P., Incerpi M. et al. 2008. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 25: 341–345.
- Hay J.E. 2008. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 47:1067–1076.
- Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. 2005. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 42: 1399–1405.
- Kondrackiene J., Beuers U., Kupcinskas L. 2005. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 129: 894–901.
- Binder T, Salaj P., Zima T., Vitek L. 2006. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med.* 34: 383–391.
- Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A., Assi F., Camerani I., Pezzullo J.C., et al. 2004. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG.* 111: 17–21.
- Mazzella G., Nicola R., Francesco A., Patrizia S., Luciano B., Anna M., et al. 2001. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology.* 33: 504–508.

**Холестатический гепатоз беременных: акушерский и терапевтический подходы****Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, А.Н. Мокрик**

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

**Цель** — изучить эффективность и безопасность использования препарата Урсоност (компании Organosin производства Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Италия)) у женщин с холестатическим гепатозом беременных.**Пациенты и методы.** Комплексно обследованы 42 беременные, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии в период 2013–2015 гг. Все беременные на момент наблюдения находились в конце II и III триместрах беременности. Из 42 пациенток сформированы три группы обследования.**Результаты.** По результатам лечения Урсоностом в первой и второй группе исследуемых женщин, наблюдалось улучшение общего самочувствия, а именно, уменьшение утомляемости, слабости, диспепсических расстройств и кожного зуда. Также, происходила нормализация биохимических показателей крови.**Выводы.** В результате включения в схему лечения холестатического гепатоза беременных Урсоноста (компании Organosin производства Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Италия)) наблюдалось существенное улучшение общего самочувствия и нормализация биохимических показателей крови женщин первой и второй исследуемых групп. Применение предложенного лечебного комплекса в данной группе беременных позволило улучшить результаты исходов беременности и почти избежать досрочного родоразрешения. Безопасность использования, отсутствие побочного влияния на беременную и плод позволяет рекомендовать препарат Урсоност (компании Organosin производства Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Италия)) в схему лечения холестатического гепатоза беременных.**Ключевые слова:** беременность, холестатический гепатоз беременных, Урсоност.**Cholestatic hepatitis in pregnant women: obstetrical and therapeutic approaches****Yu. V. Davidova, A. Yu. Limanskaya, A. N. Mokrik**

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

**Objective** — to study the effectiveness and safety of the use of Ursonost preparation of Organosin Company, produced by Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Italy) in pregnant women with cholestatic hepatitis.**Patients and methods.** A total of 42 pregnant women, who were under outpatient and inpatient treatment in the department of obstetric problems of extra-genital pathology for the period of 2013–2015 years were comprehensively examined. All pregnant at the time of observation were at the end of the II and III trimester of pregnancy. All 42 pregnant were divided into three groups.**Results.** For the end of the treatment by Ursonost preparation in the first and second group of pregnant was marked a general improvement of well-being such as reduction of fatigue, weakness, dyspepsia and pruritus. Also, was noted a normalization of blood biochemical parameters.**Conclusions.** As a result of the inclusion of Ursonost preparation of Organosin Company, produced by Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Italy) was observed a significant improvement in overall well-being and normalization of blood biochemical parameters in women of the first and second test groups. Application of the proposed medical complex in the present groups of pregnant women allowed to seize the results of the pregnancy outcomes and almost avoiding premature delivery. Effectiveness and safety of the use of preparation during the pregnancy allow recommend inclusion of Ursonost preparation of Organosin Company, produced by Francia Farmaceutici Industria Farmaco Biologica S.r.l. (Italy) to the treatment regimen of cholestatic hepatitis in pregnant.**Key words:** pregnancy, cholestatic hepatitis in pregnant, Ursonost.**Сведения об авторах:****Давыдова Юлия Владимировна** — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Лиманская Алиса Юрьевна** — к. мед. н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Мокрик О. М.** — отделение экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 7.03.2016 г.

Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко

## Особливості психоемоційного стану у вагітних при вродженій патології центральної нервової системи плода

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):42-45;doi 10.15574/PP.2016.65.42

**Мета** — дослідити психоемоційний стан вагітних при вродженій патології центральної нервової системи у плода.

**Пацієнти та методи.** Для визначення рівня депресії, зумовленої неврівноваженістю нервових процесів, при дослідженні 45 вагітних жінок використано опитувальник Т.І. Балашової — 20 висловлювань, що відображають психічні стани особистості.

**Результати.** Виявлено випадки розвитку істинного депресивного стану у 4 вагітних. Встановлено необхідність обов'язкового проведення своєчасного скринінгового ультразвукового дослідження під час вагітності. У разі нечіткої візуалізації та підозри на будь-яку аномалію розвитку (зокрема, центральної нервової системи) у плода за результатами ультразвукового дослідження слід спрямувати вагітну на проведення магнітно-резонансної томографії малого тазу для своєчасного уточнення діагнозу.

**Висновки.** Комплексне застосування методів ультразвукового дослідження і магнітно-резонансної томографії значно поліпшує якість пренатальної діагностики, дає змогу своєчасно коригувати акушерську тактику, зменшити перинатальну і малюкову смертність, скоротити кількість інвалідів із дитинства через вроджену, але не вчасно діагностовану патологію.

**Ключові слова:** психоемоційний стан, вагітність, вроджені вади, центральна нервова система.

### Вступ

Психоемоційний стан вагітних жінок є унікальним. Він значно відрізняється від звичайного стану жінки. Вагітна набагато гостріше реагує на навколишній світ і є дуже чутливою. У деяких випадках настання вагітності є несподіваною подією і не завжди бажаною, тому прийняття рішення про пролонгацію вагітності може супроводжуватися збільшенням тривоги і занепокоєння, яке збільшується в разі відхилення перебігу вагітності від фізіологічного та при діагностиці вроджених аномалій у плода. При встановленні під час вагітності вродженої вади розвитку (ВВР) центральної нервової системи (ЦНС) у плода спостерігається значний стресовий вплив на організм вагітної жінки зі зміною її психоемоційного стану. Психоемоційний стан жінки відображає психічні, вегетативні і гормональні реакції вагітних в умовах стресу і чинить значний вплив на виношування вагітності і подальше родорозршення [1, 3, 4, 5]. Тому дослідження психоемоційного стану вагітних впливає на частоту післяпологових порушень психічного здоров'я і зниження перинатальних втрат. Використання відповідних психологічних шкал і опитувальників (особливо на фоні впливу стресу під час вагітності та діагностики вродженої патології у плода) дає змогу оцінити психоемоційний стан вагітної з необхідністю відповідної психологічної корекції.

**Мета** роботи — дослідити психоемоційний стан вагітних при ВВР ЦНС у плода.

### Матеріали та методи дослідження

Для визначення рівня депресії (РД), зумовленої неврівноваженістю нервових процесів, при дослідженні 45 вагітних жінок використано опитувальник Т.І. Балашової — 20 висловлювань, які відображають психічні стани особистості [2]. Вибір даної методики обумовлений наявністю простих і водночас інформативних для оцінки характеру психічної адаптації вагітних висловлювань. Нижче наведено перелік даних висловлювань із подальшим аналізом і інтерпретацією результатів тестування.

	A	B	C	D
1. Я відчуваю	1	2	3	4
2. Вранці почуваюся найкраще	1	2	3	4
3. У мене бувають періоди плачу чи близькості до сліз	1	2	3	4
4. У мене поганий нічний сон	1	2	3	4
5. Апетит у мене не гірший за звичайний	1	2	3	4
6. Мені приємно розмовляти з людьми, перебувати поруч	1	2	3	4
7. Я помічаю, що втрачаю вагу	1	2	3	4
8. Мене турбують закрепи	1	2	3	4
9. Серце б'ється швидше, ніж зазвичай	1	2	3	4
10. Я стомлююся без усяких причин	1	2	3	4
11. Я мислю так само ясно, як завжди	1	2	3	4
12. Мені легко робити те, що я вмію	1	2	3	4
13. Відчуваю неспокій і не можу всидіти на місці	1	2	3	4
14. У мене є надії на майбутнє	1	2	3	4
15. Я більш дратівлива, ніж зазвичай	1	2	3	4
16. Мені легко приймати рішення	1	2	3	4
17. Я відчуваю, що корисна і необхідна	1	2	3	4
18. Я живу досить повним життям	1	2	3	4
19. Очікування тривожить і нервує	1	2	3	4
20. Мене досі тішить те, що радувало завжди	1	2	3	4

**Примітки.** Після прочитання висловлювання потрібно закреслити відповідну цифру праворуч залежно від того, як Ви почуваєтеся останнім часом. Над питаннями не слід довго замислюватися. Інтерпретація індексів, позначених буквами А, В, С, D:

А — ніколи або зрідка; В — іноді; С — часто; D — майже завжди або постійно.

Рівень депресії визначається за формулою:  $R/D = \Sigma_{пр} + \Sigma_{звор}$ , де  $\Sigma_{пр}$  — сума закреслених цифр до «прямих» висловлювань;  $\Sigma_{звор}$  — сума закреслених цифр за правилами зворотного перекладу до «зворотних» висловлювань.

Прямі висловлювання — 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19.

Зворотні висловлювання — 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20.

Правила зворотного перекладу: А В С D = 4 3 2 1.

Наприклад, у висловлюванні 2 закреслена цифра 1 — ставимо в суму 4 бали; у висловлюванні 5 закреслена цифра 2 — ставимо в суму 3 бали і т.д. При проведенні аналізу даних тестування мінімальна сума балів становить 20, максимальна — 80.



Таблиця 1

## Розподіл вроджених аномалій центральної нервової системи плода у вагітних за структурою (n=45)

Вроджена аномалія центральної нервової системи плода	Кількість жінок із даною патологією в плоді	
	абс.	%
Spina bifida	10	22,2
Мальформація Арнольда–Кіарі 1-го типу	1	2,25
Мальформація Арнольда–Кіарі 2-го типу	8	17,8
Мальформація Денді–Уокера	9	20
Аномалія мозолистого тіла (агенезія, гіпогенезія)	6	13,4
Гідроцефалія	3	6,7
Множинні вади розвитку ЦНС	5	11
Арахноїдальна кіста головного мозку	1	2,25
Аневризма вени Галена	2	4,4
Усього	45	100

Таблиця 2

## Показники психічного стану (рівень депресії) в обстежених вагітних (n=45)

Рівень депресії	Перед родорозрешенням, (абс. / %)	Після родорозрешення або переривання вагітності, (абс. / %)
Стан без депресії	8 / 17,8	11 / 24,5
Легка депресія	18 / 40	25 / 55,5
Субдепресивний стан	15 / 33,3	9 / 20
Справжній депресивний стан	4 / 8,9	–

Якщо РД становить  $\leq 50$  балів, то діагностується стан без депресії; 51–58 балів – РД легкого ступеня; 60–69 балів – субдепресивний стан, або маскована депресія;  $\geq 70$  балів – справжній депресивний стан [2]. Слід зазначити, що в даному опитувальнику пряме висловлювання № 7 («Я помічаю, що втрачаю вагу») для вагітних не нехарактерне, оскільки в них переважно спостерігається зворотна картина – збільшення ваги.

У наведеній групі з 45 вагітних 21 жінка була з м. Київ та Київської області, 3 – із м. Хмельницький та Хмельницької області, 2 – з м. Вінниця, 1 – з м. Одеса; 1 – з м. Чернігова, 1 – з м. Рівного, 4 – з Тернопільської області, 2 – з Волинської області, 2 – з Кіровоградської області, 2 – з Миколаївської області, 1 – з Черкаської області, 1 – з Житомирської області, 1 – із Закарпатської області, 1 – з Дніпропетровської області, 2 – з Криму.

Вік жінок коливався у межах від 17 до 43 років (середній вік –  $27 \pm 0,86$  року).

Серед досліджуваних жінок 24 були вагітними вперше, 9 – вдруге, 5 – утретє, 4 – у четверте, по 1 жінці – відповідно в'яте, вшосте і всьоме.

Розподіл діагностованої ВВР ЦНС плода за структурою наведено в таблиці 1.

## Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 2 наведено показники психічного стану (РД) в обстежених вагітних.

За результатами досліджень, перед родорозрешенням тільки у 8 (17,8%) вагітних їхній стан розцінювався як «стан без депресії», у 18 (40%) – «легка депресія», у 15 (33,3%) – «субдепресивний стан», у 4 (8,9%) – «справжній депресивний стан». Із чотирьох випадків в одному діагностувалася аневризма вени Галена, у двох – мальформація Денді–Уокера, у четвертому випадку в жінки була складна ВВР ЦНС у плода: голопрозенцефалія, агенезія мозолистого тіла і гіпоплазія хробака мозочка. У першому випадку жінка віком 34 роки дізналася про наявність вродженої аномалії тільки наприкінці вагітності, яка перебігала без особливостей і загроз переривання. Дізнавшись про діагноз, жінка мала почуття провини, тривоги, пригніченості, незахищеності та емоційної нестійкості. Діагноз був встановлений на 40-му тижні вагітності при надходженні до акушерської клініки Інсти-

туту. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) малого тазу в області вени Галена візуалізувалося аневризматичне розширення розміром  $16 \times 32$  мм, при виконанні кольорового доплерівського картування – турбулентний кровотік венозного типу. З метою отримання інформації в більш повному обсязі з деталізацією характеру ураження, вагітній виконувалася магнітно-резонансна томографія (МРТ) малого тазу. Родорозрешення проводилося шляхом операції кесаревого розтину. Маса дитини при народженні становила 3600 г, довжина тіла – 50 см, оцінка за шкалою Апгар – 7 балів. Після народження не відзначалися ознаки лікворо-динамічних порушень і серцевої недостатності (що часто супроводжує аневризму вени Галена), рекомендувалося оперативне лікування аневризми вени Галена – в плановому порядку. У 3,5 міс. була виконана операція – ендovasкулярна оклюзія аферентів мальформації. Перебіг післяопераційного періоду проходив без особливостей. У теперішній час стан дитини задовільний. Розвивається відповідно до віку.

У другому випадку «істинного депресивного стану» у 31-річної жінки з мальформацією Денді–Уокера у плода вагітність перебігала на фоні ожиріння, цукрового діабету 1-го типу, тяжкої форми, субкомпенсованого стану, пре-еклампсії тяжкого ступеня, хронічного аутоімунного тиреоїдиту, еутиреозу. Дана вагітність була другою (перша – перервана за медичними показаннями), а на третьому місяці вагітності в жінки помер чоловік, що значно вплинуло на її психоемоційний стан. При УЗД у 18 і 24 тижні дана патологія не виявлялася, у 27 тижнів вагітності під час УЗД мала місце нечітка візуалізація хробака мозочка, встановлений діагноз мальформації Денді–Уокера. Жінці рекомендувалося уточнююча МРТ малого тазу, але була не виконана через неспроможність жінки вміститись у апарат. Родорозрешення проводилося шляхом операції кесаревого розтину під спинальною анестезією. Маса дитини при народженні становила 3400 г, довжина тіла – 52 см, оцінка за шкалою Апгар – 5 балів. Після народження дитина була переведена для подальшого лікування у відділення реанімації новонароджених.

У третьому випадку «істинного депресивного стану» в жінки віком 32 роки також діагностувалася мальформація Денді–Уокера в плоді. Дана вагітність була шостою з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом і

лейоміомою матки. В анамнезі: перша вагітність — перервана за медичними показаннями (патологія шлунково-кишкового тракту в плода), друга вагітність — пологи, третя вагітність — медичний аборт, четверта вагітність — позаматкова, п'ята вагітність — завмерла у 8 тижнів. Спадковий анамнез обтяжений: у тітки вагітної був синдром Дауна. Вказана шоста вагітність настала в результаті медикаментозної стимуляції. Вада Денді—Уокера була встановлена на 20–21-му тижні вагітності. Для уточнення ураження структур мозку плода була виконана МРТ плода з підтвердженням даного діагнозу. Вагітність була перервана.

У четвертому випадку «істинного депресивного стану» у 28-річної жінки перші скринінгові УЗД були неінформативними, друге УЗД не проводилось, а діагноз встановлений у III триместрі і підтверджений у 35 тижнів вагітності при надходженні до Інституту. В цьому випадку вагітність була третьою (перша і друга вагітності — екстракорпоральне запліднення, що закінчилось викиднями на 2 і 3-му тижнях відповідно). Спостерігалось ожиріння 2-го ступеня. Голопрозенцефалія поєднувалася з агенезією мозолистого тіла і гіпоплазією хробака мозочка.

Родорозрішення проводилося шляхом операції кесаревого розтину на 41-му тижні вагітності. Маса дитини при народженні становила 4030 г, довжина — 54 см, оцінка за шкалою Апгар — 3–4 бали. Після народження і проходження лікування в реанімаційному відділенні та у відділенні молодшого дитинства дитина була виписана під нагляд невролога і педіатра за місцем проживання.

Ці випадки вказують на необхідність обов'язкового проведення своєчасного скринінгового УЗД під час вагітності. У разі нечіткої візуалізації та підозри на будь-яку аномалію розвитку (зокрема, ЦНС) у плода за результатами УЗД, слід спрямувати вагітну на МРТ малого тазу для своєчасного уточнення діагнозу. Комплексне застосування методів УЗД і МРТ значно поліпшує якість пренатальної діагностики і дає змогу своєчасно коригувати акушерську тактику, та зменшити перинатальну і малюкову смертність, скоротити кількість інвалідів із дитинства через вроджену, але не вчасно діагностовану патологію.

Після родорозрішення «стан без депресії» і «легка депресія» відзначалися у 36 жінок (80%), «субдепресивний стан» — у 9 (20%). Ці результати відображають необхідність психологічної підтримки вагітних перед пологамі і проведення психологічної допомоги в подібних ситуаціях. Приєднання психопатологічних ознак при вагітності не сприяє психічній та вегетативній адаптації і знижує адаптаційні можливості організму жінки перед майбутнім родорозрішенням. Також слід зазначити, що вивчення психологічного стану вагітних впливає на

частоту післяпологових порушень психічного здоров'я і зниження перинатальних втрат.

## Висновки

Отримані результати вказують на необхідність психологічної підтримки вагітних перед пологамі і проведення психологічної допомоги в подібних ситуаціях. Це пов'язано з тим, що жоден із психотропних медикаментозних засобів не можна вважати повністю безпечним, тому психологічна корекція має бути найбільш прийнятним варіантом лікування психологічних розладів у вагітних. Приєднання психопатологічних ознак під час вагітності не сприяє психічній і вегетативній адаптації та знижує адаптаційні можливості організму жінки перед майбутнім родорозрішенням. Також слід зазначити, що вивчення психологічного стану вагітних впливає на частоту післяпологових порушень психічного здоров'я і зниження перинатальних втрат. Дотримання принципів своєчасної діагностики психоневрологічних порушень у вагітних на фоні впливу стресових факторів (зокрема, у разі діагностики патології ЦНС у плода) є необхідним компонентом для визначення тактики ведення вагітності, родорозрішення і проведення своєчасної психологічної корекції. При виявленні психологічного стресу під час вагітності (особливо на фоні вродженої патології у плода) слід проводити поглиблену діагностику стану фето-плацентарного комплексу. Тому для комплексної оцінки біологічної готовності жінки до пологів потрібно проводити допологову госпіталізацію жінок із психоемоційним стресом у терміні доношеної вагітності до пологового відділення акушерського стаціонару. З метою надання психодіагностичної та коригуючої допомоги вагітним жінкам при психоемоційному стресі та розвитку депресії та членам їхніх родин, особливо на фоні ВВР ЦНС і супутніх аномалій розвитку в плода, у штатному розкладі всіх жіночих консультцій, перинатальних центрів і пологових відділень має бути медичний психолог. Показання для призначення консультування медичного психолога такі: виявлення в жінки депресії будь-якого рівня для запобігання і подальшого прогресування та коректне ставлення медперсоналу до жінки. Для вирішення проблеми психологічного стресу та депресивних реакцій (особливо в жінок із вродженими аномаліями плода та новонародженого) слід створити державну програму з реабілітації таких жінок після пологів, розробити профілактичні та психотерапевтичні програми для пацієнток із перинатальним стресом, проводити психологічний скринінг вагітних і породіль для своєчасної психотерапевтичної корекції та навчання методом психотерапії лікарів-акушерів-гінекологів і акушерок.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Психосоматическое акушерство / В.В. Абрамченко. — Санкт-Петербург: СОТИС, 2001. — 320 с.
2. Батаршев А.В. Психология индивидуальных различий: От темперамента — к характеру и типологии личности / А.В. Батаршев. — Москва: Гуманит. Изд. Центр ВЛАДОС, 2001. — 256 с.
3. Беверли Ч. Беременность и материнство / Ч. Беверли. — Санкт-Петербург, 1997. — 123 с.
4. Пэрну Л. Я жду ребенка / Л. Пэрну. — Москва: Медицина, 1989. — 288 с.
5. Филиппова Психология материнства / Г.Г. Филиппова. — Москва: Изд. Института психотерапии, 2002. — 240 с.

**Особенности психоэмоционального состояния у беременных при врожденной патологии центральной нервной системы плода**

*Т.В. Авраменко, А.А. Шевченко*

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

**Цель** — исследовать психоэмоциональное состояние беременных при врожденной патологии центральной нервной системы у плода.

**Пациенты и методы.** Для определения уровня депрессии, обусловленной неуравновешенностью нервных процессов, при исследовании 45 беременных женщин использован опросник Т.И. Балашовой — 20 высказываний, которые отображают психические состояния личности.

**Результаты.** Выявлены случаи развития истинного депрессивного состояния у 4 беременных. Установлена необходимость обязательного проведения своевременного скринингового ультразвукового исследования во время беременности. В случае нечеткой визуализации и подозрения на любую аномалию развития (в частности, центральной нервной системы) у плода по результатам ультразвукового исследования, следует направить беременную на проведение магнитно-резонансной томографии малого таза для своевременного уточнения диагноза.

**Выводы.** Комплексное использование методов ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии значительно улучшает качество пренатальной диагностики, позволяет своевременно корректировать акушерскую тактику, уменьшить перинатальную и младенческую смертность, сократить количество инвалидов с детства из-за врожденной, но не временно диагностированной патологии.

**Ключевые слова:** психоэмоциональное состояние, беременность, врожденные пороки, центральная нервная система.

---

**Features of psycho-emotional state of pregnant women with congenital disorders of the central nervous system of the fetus**

*T.V. Avramenko, A.A. Shevchenko*

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

**Objective-** to explore the psycho-emotional state of pregnant women with congenital disorders of the central nervous system of the fetus.

**Patients and methods.** A total of 45 pregnant women were under observation. For the aim of determination of the level of depression caused by imbalance of nerve processes was used T.I. Balashova questionnaire with 20 statements, which reflect the mental state of the person.

**Results.** The cases of true depressive state in 4 pregnant women are revealed. The necessity of timely mandatory screening ultrasound examination during the pregnancy is found. In the case of obscure visualization and suspected of any anomaly (including the central nervous system) in the fetus for the results of the ultrasound, pregnant should be sent to carry out magnetic resonance imaging of pelvic for clarifying of timely diagnosis.

**Conclusions.** The complex use of methods of ultrasound and magnetic resonance imaging significantly improves the quality of prenatal diagnostics, allows timely correct obstetric tactics, to reduce perinatal and infant mortality, reduce the number of disabled children due to congenital, but not temporarily diagnosed pathology.

**Key words:** psycho-emotional state, pregnancy, birth defects, central nervous system.

---

**Сведения об авторах:**

**Авраменко Татьяна Васильевна** — д.мед.н, проф., зав. отделением метаболических нарушений и патологии плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Шевченко Александр Анатольевич** — канд.мед.н., ст. н. сотр. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-62-24.

Статья поступила в редакцию 11.02.2016 г.

УДК 618.39-021.3: 612.133: 612.118.24

**Д.Г. Коньков, О.В. Булаченко, В.М. Дудник, В.В. Буран**

## Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики прееклампсії

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):46-50;doi 10.15574/PP.2016.65.46

**Мета** — оцінити клінічну ефективність профілактичної терапії у вагітних високого ризику розвитку прееклампсії.**Пацієнти та методи.** У порівняльному дослідженні щодо ефективності превентивної терапії взяли участь 110 вагітних із децидуальною васкулопатією на фоні ендотеліальної дисфункції високого ризику розвитку прееклампсії. Досліджено клінічну ефективність препаратів, що містять 75 мг ацетилсаліцилової кислоти та L-аргінін.**Результати.** Використання превентивного лікування (L-аргінін та ацетилсаліцилової кислоти) з 12 тижнів вагітності для профілактики прееклампсії у вагітних високого ризику сприяло достовірному зниженню показників перинатальних втрат, зменшенню кількості випадків ранньої та тяжкої прееклампсії, передчасних пологів, аномалій розвитку та локалізації плаценти, випадків асфіксії новонародженого, перинатальних уражень центральної нервової системи і внутрішньошлуночкових кроволивів.**Висновки.** Доведено клінічну ефективність вищезазначеної терапії у вагітних жінок високого ризику розвитку прееклампсії. Більш клінічно ефективним визнано застосування 75 мг ацетилсаліцилової кислоти з 12 тижнів вагітності. Не виявлено жодної побічної дії застосовуваних препаратів.**Ключові слова:** прееклампсія, ендотеліальна дисфункція, ацетилсаліцилова кислота, L-аргінін.

### Вступ

Гіпертензивні розлади при вагітності залишаються важливою медичною і соціальною проблемою суспільної охорони здоров'я та зустрічаються приблизно у 12–24% вагітностей. У структурі причин материнської смертності прееклампсія вагітних протягом останніх 10 років посідає в основному 3–4-е місце [14, 16]. Прееклампсія підвищує ризик небажаного наслідку вагітності не тільки для матері, але й для плода. Показник перинатальної смертності для даної патології коливається в межах 10–30%, перинатальної захворюваності — 463–780%. Перинатальна захворюваність і смертність при прееклампсії обумовлені недоношеністю (30,0%), хронічною гіпоксією (40,0%), внутрішньоутробною затримкою розвитку плода (30,0%). Незважаючи на досягнуті протягом останніх років успіхи в запобіганні гестаційної патології, проблема ранньої профілактики прееклампсії залишається актуальною. Особливої уваги потребують проблеми щодо доклінічної діагностики вагітних високого ризику виникнення прееклампсії.

Провідне місце в патогенезі прееклампсії насамперед належить функціональному стану ендотелію судин, що є одним із основних факторів регуляції судинного тону, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі про- і протизапальних факторів, здійснює протекторні функції. Ендотелій судин також відіграє ключову роль у підтримці нормального їх функціонування за допомогою синтезу оксиду азоту та ендотеліну, що регулюють судинний тонус, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладеньком'язових елементів судинної стінки, стану мікроциркуляції та всіх її складових [2, 12, 13].

Існує відома акушерська аксіома: прееклампсію можна вилікувати тільки шляхом розродження або переривання вагітності. З огляду на тяжкість перебігу прееклампсії, кращою ситуацією вважається, коли гестаційний вік наближається до терміну пологів, що дає змогу провести розродження пацієнтки та мінімізувати акушерські й перинатальні втрати. Дилема виникає тоді, коли діагноз прееклампсії виставляється в терміні вагітності до 34 тижнів гестації. Існує ще одна аксіома медицини: профілактика краща за лікування. Однак ефективна профілактика полягає у проведенні відповідного спостере-

ження і дослідження вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії, що разом із необхідним лікуванням буде сприяти зниженню ризику розвитку прееклампсії [18].

З урахуванням високого ризику акушерської фармакологічної поліпрагмазії, сучасний клініцист стикається з певними труднощами при виборі препаратів для профілактики прееклампсії (препаратів магнію, донаторів та прекурсорів оксиду азоту, антиагрегантів, антиоксидантів, препаратів, які містять поліненасичені жирні кислоти — ПНЖК) [15, 17]. Насамперед це пов'язано з терміном гестації, коли можна призначити препарат з урахуванням його тератогенної дії на плід, по-друге, підібрати адекватну дозу препарату і проводити своєчасний моніторинг клінічної ефективності лікування.

Вивчення необхідності застосування саме ендотеліотропних препаратів під час вагітності представляється вкрай цікавим і важливим для поліпшення прогнозу перебігу вагітності з метою попередження тяжкої перинатальної патології.

У зв'язку з вищевикладеним стало актуальним вивчення ендотелійпротективних властивостей препаратів, які є природними попередниками оксиду азоту (L-аргінін), для запобігання акушерських і перинатальних ускладнень. Цінні фармакологічні властивості L-аргініну (антиоксидантні, цитопротективні, антигіпоксичні, дезінтоксикаційні, мембраностабілізуючі і непрямі вазодилатуючі) ідеально вписуються в концепцію адекватної профілактики розвитку гестаційної патології на тлі ендотеліопатії [6]. Препарат порівняння — ацетилсаліцилова кислота (АСК), яка поширена у світі для профілактики як акушерської патології (прееклампсії, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку), так і перинатальної смертності у вагітних групи ризику [7].

**Мета** роботи — оцінити клінічну ефективність профілактичної терапії у вагітних високого ризику розвитку прееклампсії.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконувалось на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (ВНМУ) протягом трьох (2012–2014) років. Обстеження пацієнтів проводи-



лося на клінічних базах ВНМУ — міського клінічного пологового будинку № 1 м Вінниці та Вінницької обласної лікарні імені М.І. Пирогова.

Критерії зарахування до групи високого ризику за розвитком прееклампсії були такі: перший триместр вагітності, результати обстеження за показниками шкали Ніколаїдеса (Fetal Medicine Foundation, London) [10, 18], наявність децидуальної васкулопатії та позитивні тести на ендотеліальну дисфункцію.

В якості маркерів ендотеліальної дисфункції використовували показник визначення мікроальбумінурії та результат вимірювання ендотеліальної вазодилатації судин. Мікроальбумінурія визначалася за допомогою діагностичних тестових смужок «МікроальбуФан». Ендотеліальна дисфункція діагностувалася за результатом відношення альбуміну до креатиніну  $> 5,0$  мг/ммоль. Ендотеліальна вазодилатація судин вимірювалася на ультразвуковому апараті фірми Toshiba Xario XG із використанням лінійного датчика 12 МГц. Проводилося визначення розмірів плечової і задньої великогомілкової артерій у подовжньому зрізі. Діаметр артерій вимірювався перед початком і після п'ятихвилинної оклюзії. Розраховувався відсоток приросту зазначених показників після оклюзії. Дилатація артерій  $< 10\%$  щодо її початкового діаметру розцінювалася як патологічна реакція, що підтверджувало наявність ендотеліальної дисфункції [1, 3, 4].

Відповідно до поставлених завдань дослідження, вагітні були розділені на клінічні групи залежно від використання в профілактичному лікуванні фармакологічного препарату.

До основної групи увійшли 66 вагітних високого ризику розвитку прееклампсії з клінічно маніфестованою гестаційною патологією (децидуальною васкулопатією), які отримували запропоновані нами препарати для профілактики перинатальної патології, з них 32 вагітні, що отримували АСК, увійшли в I підгрупу та 34 вагітні, які використовували L-аргінін, — у II підгрупу.

Групу порівняння становили 44 пацієнтки з високим ризиком розвитку прееклампсії, які відмовились отримувати профілактичну терапію.

#### *Режими превентивної терапії*

У разі верифікації ендотеліальної дисфункції вагітним перорально призначалась АСК у дозі 75 мг/добу або L-аргінін (у циклічному порядку) в дозі 3,4 г/добу. Частина хворих не отримувала лікування у зв'язку з наявністю протипоказань до застосування цих препаратів. Ефективність терапії оцінювалася за визначенням частоти розвитку акушерських ускладнень і перинатальних втрат. Терапія АСК проводилась з 12 до 36-го тижня вагітності; лікування L-аргініном проводилось курсами: перший курс — з 12 по 14-й тиждень, другий — з 16 по 18-й тиждень, третій курс — з 28 по 30-й тиждень вагітності.

Комітетом із біоетики ВНМУ встановлено, що проведене дослідження не суперечило основним біоетичним нормам.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми STATISTICA 10, Enterprise Portable (2011, ENG) з визначенням основних варіаційних показників: середніх величин (M), середніх похибок (m), середньоквадратичних відхилень (p). Достовірність отриманих результатів визначалася за допомогою критерію Стьюдента.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Проведене дослідження засвідчило, що в першому триместрі вагітності у групі серед жінок, які отримували профілактичну терапію, не спостерігалися достовірні від-

мінності в показниках перинатальних ускладнень порівняно з такими ж показниками в пацієнток, що належали до групи, в якій превентивне лікування не проводилось. Виявлений результат, можливо, був пов'язаний з нетривалим терміном застосування профілактичного лікування.

У другому триместрі вагітності відзначалося достовірне зменшення кількості випадків прееклампсії в жінок, які отримували превентивну терапію (ВР 0,36; 95% ДІ 0,18–0,70;  $p=0,003$ ). Відзначалося статистично достовірне зменшення випадків аномалій розвитку та локалізації плаценти (ВР 0,41; 95% ДІ 0,22–0,73;  $p=0,003$ ) у пацієнток, які отримували профілактичну терапію, однак достовірною залежністю від виду терапії не спостерігалося. Встановлено, що більш ефективним було застосування малих доз АСК (ВР 0,64; 95% ДІ 0,47–0,85;  $p=0,002$ ). При аналізі отриманих результатів щодо впливу профілактичного лікування на розвиток плацентарної дисфункції в другому триместрі виявлено зниження сонографічних і доплерометричних ознак останньої, але в жодному випадку показник довірного інтервалу не був у статистично достовірних межах ( $p>0,05$ ).

У третьому триместрі визначалося достовірне зменшення (ВР 0,39; 95% ДІ 0,23–0,66;  $p=0,005$ ) випадків прееклампсії у вагітних, які отримували профілактичну терапію (поєднаний показник). При цьому ефективним було призначення АСК (ВР 0,16; 95% ДІ 0,04–0,66;  $p=0,01$ ). У групі жінок, які отримували L-аргінін, подібна статистична достовірність не спостерігалася ( $p>0,05$ ). Така динаміка результатів стосувалася і частоти виникнення аномалій локалізацій плаценти, прикріплення пуповини. Слід зазначити, що профілактична терапія зменшувала ймовірність виникнення тяжкої прееклампсії в загальній групі вагітних високого ризику ( $p<0,05$ ). У вагітних, які не отримували профілактичної терапії, спостерігалася більш рання (до 32 тижнів) маніфестація прееклампсії (ВР 0,38; 95% ДІ 0,20–0,69;  $p=0,002$ ). За ознаками плацентарної дисфункції в основній клінічній групі спостерігалася статистично достовірне зменшення ознак ( $p<0,05$ ) останньої лише у вагітних, які отримували низькі дози АСК.

Також відмічалася достовірне зниження показників перинатальних втрат на тлі прийому препаратів профілактичної терапії (ВР 0,47; 95% ДІ 0,24–0,91;  $p=0,03$ ). Однак зазначена достовірною перевага АСК або L-аргініну за вищенаведеним показником не була достовірною (ВР 0,59; 95% ДІ 0,21–1,67;  $p=0,32$ ).

При аналізі неонатальної патології, яка розвинулася на тлі материнської гестаційної ендотеліопатії, встановлено, що в немовлят, народжених від жінок, які отримували превентивну терапію, діагностувалася достовірно менша кількість випадків асфіксії (ВР 0,25; 95% ДІ 0,13–0,47;  $p<0,0001$ ), перинатальних уражень центральної нервової системи (ВР 0,23; 95% ДІ 0,1–0,62;  $p=0,004$ ), внутрішньошлуночкових крововиливів (ВР 0,32; 95% ДІ 0,1–0,89;  $p=0,03$ ) та внутрішньоутробного інфікування (ВР 0,31; 95% ДІ 0,1–0,98;  $p=0,05$ ). У новонароджених дітей від пацієнток з основної клінічної групи аналогічні показники були достовірними тільки у I підгрупі, в якій вагітні отримували низькі дози АСК ( $p<0,05$ ).

Під час дослідження не виявлено жодного випадку побічної дії препаратів, рекомендованих для профілактичної терапії (L-аргінін та АСК).

Описана нами динаміка перинатальної патології на фоні застосування АСК та L-аргініну співпадала з результатами інших дослідників [8, 11, 14, 16]. Так, за інформацією із систематичного огляду Cochrane щодо результатів 60 рандомізованих досліджень за участю

37 720 жінок, які отримували АСК для профілактики прееклампсії та її ускладнень, відзначалося статистично значуще зниження ризику розвитку прееклампсії в жінок, які приймали АСК у дозах 75–150 мг/добу, порівняно з плацебо (44 досліджень, 32 750 жінок; ВР 0,82; 95% ДІ 0,76–0,89). Ця динаміка залишалася незмінною в жінок різних груп ризику розвитку прееклампсії, але більш переконливі дані отримані у вагітних із високим ризиком (помірний ризик: 26 досліджень, 28 629 жінок; ВР 0,86; 95% ДІ 0,78–0,94; високий ризик: 18 досліджень, 4 121 жінка; ВР 0,75; 95% ДІ 0,66–0,85). Статистично значущі відмінності між групами не спостерігалися порівняно з іншими показниками: еклампсія (9 досліджень, 22 584 жінки; ВР 0,94; 95% ДІ 0,59–1,48); материнська смертність (3 дослідження, 12 709 жінок; ВР 2,57; 95% ДІ 0,39–17,06); відшарування плаценти (16 досліджень, 24 982 жінки; ВР 1,10; 95% ДІ 0,89–1,37); перинатальна смертність (15 досліджень, 16 550 жінок; ВР 0,89; 95% ДІ 0,74–1,08); госпіталізація новонароджених у палатах інтенсивної терапії (15 досліджень, 28 298 жінок; ВР 0,95; 95% ДІ 0,90–1,01). Щодо впливу використання АСК на показник перинатальної смертності спостерігалось статистичне зниження ризику виникнення останньої серед жінок, які почали лікування до 20-го тижня вагітності. Зниження ризику залишалось статистично незначим для тих, хто почав лікування після 20-го тижня (<20 тижнів: 19 досліджень, 17 666 жінок; ВР 0,82; 95% ДІ 0,69–0,98; ≥20 тижнів: 19 досліджень, 11 057 жінок; ВР 0,91; 95% ДІ 0,73–1,13). Інший мета-аналіз показав, що початок прийому низьких доз АСК до 16-го тижня вагітності сприяв зменшенню кількості випадків тяжкої прееклампсії (ВР 0,09; 95% ДІ 0,02–0,37), гестаційної гіпертензії (ВР 0,62; 95% ДІ 0,45–0,84), передчасних пологів (ВР 0,22; 95% ДІ 0,10–0,49). Слід зазначити, що критерієм включення до всіх досліджень, де лікування АСК було розпочато до 16-го тижнів, були жінки з помірним або високим ризиком розвитку прееклампсії.

Американський коледж акушерів та гінекологів рекомендує використовувати низькі дози АСК (60–80 мг/добу) з кінця першого триместру в жінок із наявністю цієї патології та передчасних пологів в анамнезі [8]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує використовувати низькі дози АСК (75 мг/добу) з 12 тижнів вагітності для жінок із високим ризиком (наявністю прееклампсії в попередніх вагітностях, діабетом, хронічною гіпертонією, нирковими та аутоімунними захворюваннями або багатоплідною вагітністю) [16]. У вищевказаній клінічній настанові вказано, що кількість даних про переваги низьких доз АСК в інших підгрупах жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії є обмеженою. Національний інститут охорони здоров'я рекомендує жінкам із високим ризиком розвитку прееклампсії приймати 75 мг АСК щодня з 12 тижнів до пологів [14]. Американська асоціація серця та Американська асоціація інсульту рекомендують жінкам із хронічною первинною або вторинною артеріальною гіпертензією або попередньою гіпертонією приймати низькі дози АСК з 12-го тижня вагітності до пологів. Американська академія сімейної медицини рекомендує низькі дози АСК (81 мг/добу) з 12 тижнів вагітності в жінок, які мають високий ризик розвитку прееклампсії [14].

У систематичному огляді 6 рандомізованих досліджень за участю 310 жінок не виявлено статистично значущого ефекту для донорів оксиду азоту (препарати нітрогліцерину) та попередників оксиду азоту (L-аргінін) щодо впливу на розвиток прееклампсії (ВР 0,83; 95%

ДІ 0,49–1,41). В 1 дослідженні (n=46) не виявлено статистично значущої різниці в частоті тяжкої прееклампсії серед жінок, які отримували попередники оксиду азоту, та в групі плацебо або з відсутністю лікування (ВР 0,10; 95% ДІ 0,01–1,87) [15]. Проте, за дослідженням Felipe Vadillo-Ortega (2011), показано, що у 228 вагітних, які отримували L-аргінін і вітаміни-антиоксиданти, показник виникнення прееклампсії був значно меншим ( $\chi^2=19,41$ ;  $p<0,001$ ). У 8 рандомізованих дослідженнях (884 жінок) доведено, що в групах жінок із ризиком розвитку прееклампсії застосування L-аргініну сприяло зменшенню виникнення останньої (ВР 0,34; 95% ДІ 0,21–0,55) та зниженню ризику початку передчасних пологів (ВР 0,48; 95% ДІ 0,28–0,81) [6].

Препарати кальцію (≥1 г/добу) значно знижують ризик прееклампсії, проте тільки в жінок, які вживають з їжею ≤600–900 мг кальцію на добу. Переваги по превенції прееклампсії переважають підвищений ризик розвитку синдрому HELLP, який був незначим в абсолютних цифрах. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує вживати кальцій у межах 1,5–2 г/добу для вагітних жінок із низьким споживанням кальцію з їжею. Обмежені дані про вживання препаратів кальцію в низьких дозах передбачають зниження розвитку прееклампсії, проте ще й досі не підтверджені великими, високоякісними дослідженнями [15].

Докази використання низькомолекулярних гепаринів (НМГ) для профілактики прееклампсії обмежуються дуже специфічною підгрупою жінок. Лише в 1 рандомізованому клінічному дослідженні показана клінічна ефективність НМГ за профілактикою гіпертензивних розладів під час вагітності. Дослідження показало клінічно і статистично значуще зниження кількості випадків прееклампсії та залежних ускладнень у групі жінок із тромбозами і прееклампсією в анамнезі [15].

У Кокранівському систематичному огляді 2 рандомізованих клінічних досліджень за участю 296 вагітних жінок із нормальним або високим тиском, але без протеїнуриї, оцінювався профілактичний ефект прогестерону для профілактики прееклампсії [15]. Вагітні жінки, які отримували прогестерон, порівнювались із жінками, які отримували плацебо або не отримували лікування. Одне дослідження (n=168) не виявило статистично значущої різниці у захворюваності не гестаційну гіпертензію (ВР 0,92; 95% ДІ 0,42–2,01). Ще 1 дослідження (n=128) також не виявило статистично значущої різниці між жінками, які отримували прогестерон, і тими, хто отримував плацебо або не отримував лікування взагалі, за захворюваністю на прееклампсію (ВР 0,21; 95% ДІ 0,03–1,77) [15]. Проспективне порівняльне дослідження, проведене у 2010 р. серед 116 першовагітних (основна група), які отримували дидрогестерон до 16 тижнів вагітності, показало, що захворюваність на гестаційну гіпертензію в основній групі була значно нижчою, ніж у контрольній групі (1,7% проти 12,9%,  $p=0,001$ ). Частота дистресу плода також була значно нижчою в основній групі порівняно з контрольною (4,3% порівняно з 18,1%,  $p=0,001$ ) [5].

Аналіз у групах вагітних жінок із середнім і високим ризиком розвитку прееклампсії не показав статистично значущих відмінностей між жінками, які отримували антиоксиданти [15]. Лише в 1 дослідженні (n=127) визначався клінічний ефект за профілактикою розвитку прееклампсії при призначенні вітамінів С та Е в поєднанні з аспірином і риб'ячим жиром (ВР 0,07; 95% ДІ 0,01–0,54).

В іншому дослідженні (n=251) відмічався клінічний ефект за зниженням розвитку прееклампсії на 52% (ВР

0,48; 95% ДІ від 0,14 до 0,97) при використанні лікопіну. Не виявлено статистично значущого ефекту за профілактикою пreeклампсії при використанні вітамінів С та Е (4 дослідження,  $n=4655$ ), вітаміну С (1 дослідження,  $n=200$ ), червоного пальмового масла (1 дослідження,  $n=113$ ) та селену (1 дослідження,  $n=100$ ). Так само не знайдено статистично значущого клінічного ефекту за профілактикою тяжкої пreeклампсії в жінок, які приймали окремо вітаміни С та Е (2 дослідження,  $n=2495$ ) [15].

У проспективному когортному дослідженні за участю 2951 жінки досліджувалася клінічна ефективність фолієвої кислоти за профілактикою розвитку пreeклампсії [15]. Встановлено, що застосування фолієвої кислоти в дозі 1,0 мг та більше в поєднанні з полівітамінами сприяло зменшенню на 63% випадків розвитку пreeклампсії (ВР 0,37, 95% ДІ 0,18–0,75). Використання у вищевказаному дослідженні лише фолієвої кислоти вказувало на недостатній профілактичний ефект за профілактикою пreeклампсії (ВР 0,46; 95% ДІ 0,16–1,31) [15].

Кокранівський систематичний огляд 6 досліджень за участю 2 755 жінок оцінював вплив ПНЖК та інших попередників простагландинів за зниженням ризику розвитку пreeклампсії [15]. У 5 дослідженнях ( $n=1831$ ) жінки, які отримували препарати, що містили ПНЖК, мали такий самий ризик гіпертонії без протеїнурії, як і жінки, які не отримували таких препаратів (ВР 1,09; 95% ДІ 0,90–1,33). Так само інші 4 дослідження ( $n=1683$ ) не показали статистично значущу клінічну ефективність препаратів, що містили ПНЖК, за випадками розвитку пreeклампсії (ВР 0,86; 95% ДІ 0,59–1,27) [15].

Достатньо перспективним вважається застосування донаторів гідрогенсульфіду ( $H_2S$ ), оскільки ендогенний  $H_2S$  відіграє важливу роль у регуляції фізіологічних гестаційних процесів. Дослідження при модельній патології показали, що  $H_2S$  є потужним ендотелійзалежним вазодилататором. Для  $H_2S$  також притаманна проангіогенна, цитопротективна дія та інгібування агрегації тромбоцитів [9]. Терапія  $H_2S$  донорами ( $NaHS$ ,  $Na_2S$ ), прекурсором (цистеїн, полісульфіди) та інгібіторами  $H_2S$ -синтезуючих ферментів (пропалгілліцин,  $\beta$ -ціаноаланін), при модельних дослідженнях вказує на зменшення випадків оксидативного стресу, ішемічно-реперфузійних пошкоджень, сприяє відновленню кровотоку в ішемізованих тканинах за  $NO$ -залежним типом. При дослідженні клі-

нічного ефекту  $H_2S$  донора на моделі  $sFlt$ -індукованої гіпертонії (Holwerda et al., 2014) відмічається достовірне зниження артеріального тиску та протеїнурії, а також зниження рівня  $sFlt-1$  і збільшення концентрації VEGF. Wang et al. (2013) вказують на профілактичну ефективність донаторів  $H_2S$  щодо попередження пreeклампсії, зниження кількості плацентарних аномалій і затримки розвитку плода [13].

Таким чином, існує достатньо велика група препаратів, що використовуються для профілактики пreeклампсії. Проте отримані результати вказують на те, що єдиним препаратом із доведеною клінічною ефективністю у вагітних високого ризику розвитку пreeклампсії є АСК у дозі 75–150 мг/добу, у вагітних низького ризику розвитку пreeклампсії – препарати кальцію 1–2 г/добу. Ефективність інших препаратів для профілактики пreeклампсії не доведена. За результатами проведеного дослідження, показана висока клінічна ефективність профілактичної терапії малими дозами АСК з 12 тижнів вагітності в жінок високого ризику розвитку пreeклампсії з децидуальною васкулопатією. Це сприяє, по-перше, зниженню загального ризику пreeклампсії опосередкованих ускладнень, по-друге, достовірному поліпшенню неонатальних результатів.

## Висновки

Доведено клінічну ефективність превентивного лікування (L-аргінін та АСК) у вагітних жінок високого ступеня ризику розвитку пreeклампсії. Так, виявлено зменшення показників перинатальних втрат (ВР 0,47; 95% ДІ 0,24–0,91;  $p=0,03$ ), клінічних проявів пreeклампсії (ВР 0,39; 95% ДІ 0,23–0,66;  $p=0,005$ ), розвитку передчасних пологів (ВР 0,3; 95% ДІ 0,13–0,69;  $p=0,005$ ), виникнення аномалій розвитку та локалізації плаценти (ВР 0,41; 95% ДІ 0,22–0,73;  $p=0,003$ ), випадків неонатальної асфіксії (ВР 0,25; 95% ДІ 0,13–0,47;  $p<0,0001$ ), наявності перинатальних уражень ЦНС (ВР 0,23; 95% ДІ 0,1–0,62;  $p=0,004$ ), внутрішньошлуночкових крововиливів (ВР 0,32; 95% ДІ 0,1–0,89;  $p=0,03$ ) порівняно з жінками, які отримували тільки базове лікування.

Більш клінічно ефективним визнано застосування 75 мг АСК з 12 тижнів вагітності (ВР 0,64; 95% ДІ 0,47–0,85;  $p=0,002$ ).

Не виявлено жодної побічної дії застосовуваних препаратів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коньков Д.Г. Выбор скринингового метода диагностики гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицины», г. Новосибирск, 14 января 2013 г. — Новосибирск, 2013. — С. 9—13.
2. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, А.А. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — 2009. — Т. 145, Ч. II. — С. 157—160.
3. Пат. № 71862 А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / В.М. Запорожан, С.Р. Галич, Д.Г. Коньков; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. — № U 201201377; заявл. 09.02.2012; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14.
4. Пат. № 77984 А Україна, МПК A61B 10/00. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності / В.М. Запорожан, Д.Г. Коньков, С.Р. Галич, О.Л. Луцкер; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. — № U 2012074361; заявл. 19.06.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5.
5. A pilot study to determine whether progesterone supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae / M.R. Zainul Rashid, Jing Fen Lim, Noorfaizatul Hanim M. Nawawi, ET AL. // Gynecol Endocrinol. — 2014. — Vol. 30 (3). — P. 217—220.
6. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: A systematic review / Shunping Gui, Jin Jia, Xiaoyu Niu, [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. — 2014. — Vol. 15 (1). — P. 88—96.
7. Aspirin administration for prevention of adverse pregnancy outcomes / E. Bujold, S. Roberge, S. Demers [et al.] // Fetal and Maternal Medicine Review. — 2012. — Vol. 23, Iss. 3—4. — P. 187—200.



8. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials / P. Villa, E. Kajantie, K. Raikonen [et al.] // BJOG. — 2013. — Vol. 120 (1). — P. 64–74.
9. Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H<sub>2</sub>S donors, and statins for treatment of preeclampsia / T. Cindrova-Davies // Front. Pharmacol. — 2014. — Vol. 5, Iss. 119. — P. 1–13.
10. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers / R. Akolekar, A. Syngelaki, L. Poon [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2013. — Vol. 34 (1). — P. 43.
11. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial / Felipe Vadillo-Ortega, Otilia Perichart-Perera, Salvador Espino [et al.] // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — P. d2901.
12. Endothelial function, uterine perfusion and central flow in pregnancies complicated by preeclampsia / Augusto Henriques Fulgencio Brandao, Marcelo Araujo Cabral // Arq. Bras. Cardiol. — 2012. — Vol. 13, Iss. 99 (4). — P. 931–935.
13. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia / Y. Wang, Y. Gu, Y. Zhang, D.F. Lewis // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 190 (3). — P. 817–824.
14. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obstetrics & Gynecology. — 2013. — Vol. 122, № 5. — P. 1122–1131.
15. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. NICE Clinical Guidelines. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). — London: RCOG Press, 2011. — 295 p.
16. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of International Clinical Practice Guidelines / Tessa E.R. Gillon, A. Pels, P. von Dadelszen, [et al.] // International Clinical Practice Guidelines. — 2014. — PLoS ONE 9 (12). — P. e113715.
17. Konkov D.G. Caratteristiche prevenzione dei clinici manifesti-forme endotelopatia gestazionale / D.G. Konkov // Italian Science Review. — 2013. — Iss. 8. — P. 11–15.
18. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis / S. Roberge, K. H. Nicolaides, S. Demers [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2013. — Vol. 41 (5). — P. 491–499.

#### Современные аспекты патогенетически обусловленной профилактики преэклампсии

Д.Г. Коньков, О.В. Булашенко, В.М. Дудник, В.В. Буран

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

**Цель** — оценить клиническую эффективность профилактической терапии у беременных высокого риска развития преэклампсии.

**Пациенты и методы.** В сравнительном исследовании по эффективности превентивной терапии принимали участие 110 беременных с децидуальной васкулопатией на фоне эндотелиальной дисфункции высокого риска развития преэклампсии. Исследована клиническая эффективность препаратов, содержащих 75 мг ацетилсалициловой кислоты и L-аргинин.

**Результаты.** Использование превентивного лечения (L-аргинин и ацетилсалициловой кислоты) с 12 недель беременности для профилактики преэклампсии у беременных высокого риска способствовало достоверному снижению показателей перинатальных потерь, уменьшению количества случаев ранней и тяжелой преэклампсии, преждевременных родов, аномалий развития и локализации плаценты, случаев асфиксии новорожденного, перинатальных поражений центральной нервной системы и внутрижелудочковых кровоизлияний.

**Выводы.** Доказана клиническая эффективность превентивного лечения (L-аргинин и ацетилсалициловой кислоты) у беременных женщин высокого риска развития преэклампсии. Более клинически эффективным признано применение 75 мг ацетилсалициловой кислоты с 12 недель беременности. Не отмечено никаких побочных действий используемых препаратов.

**Ключевые слова:** преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, ацетилсалициловая кислота, L-аргинин.

#### The modern features of pathogenesis-induced prevention of preeclampsia

D.G. Konkov, O.V. Bulavenko, V.M. Dudnik, V.V. Buran

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine

**Purpose** — the assessment of clinical effectiveness of preventive therapy in pregnant women with high risk of preeclampsia.

**Patients and methods.** In the comparative study on the effectiveness of preventive therapy were participated 110 pregnant women with decidual vasculopathy and endothelial dysfunction, which had high risk of preeclampsia. We investigated the clinical efficacy for medications that containing 75 mg of acetylsalicylic acid and L-arginine.

**Results.** The results of the study have shown that use of preventive treatment (L-arginine and acetylsalicylic acid) from 12 weeks, among pregnant women with high risk of preeclampsia, led to a significant decrease of perinatal loss, reduction of clinical manifestations of preeclampsia, preterm delivery, malformations and malpresentation of the placenta, cases of asphyxia of the newborns, perinatal CNS lesions and intra-ventricular hemorrhage.

**Conclusions.** Clinical effectiveness of preventive treatment (L-arginine and ASA) among pregnant women with high risk of preeclampsia was proven. Furthermore it was recognized clinically effective use of 75 mg of ASA from 12 weeks of pregnancy. No side effects of drugs in the study were noted.

**Key words:** preeclampsia, endothelial dysfunction, acetylsalicylic acid, L-arginine.

#### Сведения об авторах:

Коньков Дмитрий Геннадьевич — д.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова.

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

Булашенко Ольга Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

Буран Валентина Васильевна — к.мед.н., ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, зам. гл. врача Винницкого городского

клинического родильного дома №1 по поликлинической работе. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 98; тел. (0432) 511257.

Статья поступила в редакцию 2.02.2016 г.



УДК 618.3:616.34-008,6-08:614.21

**В.М. Тудай, А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова**

## **Визначення рівня якості життя як інтегрального показника ефективності комплексного лікування вагітних із синдромом подразненого кишечника**

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):51-54;doi 10.15574/PP.2016.65.51

Відсутність вчасного встановлення та лікування синдрому подразненого кишечника у жінок репродуктивного віку погіршує якість їх життя та спричиняє певні ускладнення під час виношування вагітності.

**Мета** — визначити рівень якості життя як інтегрального показника ефективності комплексного лікування вагітних із синдромом подразненого кишечника. **Пацієнти та методи.** Вагітні, які перебували під спостереженням, були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 50 жінок, лікування яких включало: дотримання дієти (вживання рідини до 2 л на добу, супів, кисломолочних продуктів); Мукофальк — 4 рази на добу протягом 20 днів (вміст 1 пакетика, розведений безпосередньо перед вживанням у 150 мл води кімнатної температури); пробіотики (Пробізі—Феміна) — 1 капсула 2 рази на добу протягом 14–18 днів; корекцію психологічного стану за рекомендаціями перинатального психолога за результатами співбесіди; а за наявності вираженої контамінації піхви — використання сучасного дезінфектанту на основі гіалуронової кислоти Гінодеку. До другої групи увійшло 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності, які не отримували вищезазначеного лікування.

**Результати.** У сучасній медицині серйозно розглядається персоналізований підхід до лікування пацієнта, тому оцінка якості життя при синдромі подразненого кишечника, як інтегрального показника, є одним з основних критеріїв ефективності лікування. Персоналізація підходу до лікування функціональних захворювань кишечника, яка базується на даних рівнів специфічних біомаркерів, що відображають стан таргетних для синдрому подразненого кишечника органів і систем органів, психологічного стану, дає змогу підібрати ефективну терапію, запобігти поліпрагмазії, значно підвищити якість життя в середньому на 16,7±2,3 балу.

**Висновки.** Застосування мікробної інтерференційної терапії з включенням сучасного пробіотика Пробізі—Феміна дає змогу значно знизити контамінацію кишечника та піхви, зменшити клінічні прояви синдромом подразненого кишечника, що підтверджено поліпшенням показників якості життя. Поліпшення якості життя, досягнуте в результаті підбору індивідуалізованого лікування, має велике значення для створення умов виношування вагітності, суттєво наближених до фізіологічних.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, вагітні, оцінка якості життя.

### **Вступ**

Відсутність вчасного встановлення та лікування синдрому подразненого кишечника у жінок репродуктивного віку погіршує якість їх життя та спричиняє певні ускладнення під час виношування вагітності [3].

У сучасній медицині при оцінці результатів клінічних досліджень використовуються критерії, які умовно розділяються на достовірні та сурогатні. Проте достовірні критерії можуть виявитися недостатньо інформативними при оцінці результатів терапії, особливо хронічних захворювань. У зв'язку з цим, поряд із достовірними критеріями, які характеризують «якість життя», все ширше застосовуються критерії, які характеризують «якість життя» [2,3]. При цьому слід враховувати, що для лікаря найважливішими індикаторами захворювання є об'єктивні симптоми, які включають, поряд із клінічними ознаками, дані повного обстеження організму, лабораторних та інструментальних досліджень, тоді як для пацієнта основний індикатор — це суб'єктивні відчуття. Виникає необхідність, поряд із лабораторними та інструментальним моніторингом стану хворого, проводити оцінку якості його життя.

На сьогодні вважається, що якість життя є характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування, яке має в основі суб'єктивне сприйняття. У медицині якість життя стосується передусім стану здоров'я, тому в даному випадку коректно застосовувати поняття «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» (в англійській літературі «health-related quality of life»). Вважається, що це — рівень благополуччя і задоволення тими сторонами життя, на які впливає хвороба чи її лікування, нещасні випадки [3,4].

Якість життя хворої людини в сучасній медицині розглядається як інтегральна характеристика її стану, що складається з фізичного, психологічного, соціального компонентів. Кожен із компонентів, своєю чергою, включає цілий ряд складових, наприклад, фізичний — симпто-

ми захворювання, можливість виконання фізичної роботи, здатність до самообслуговування; психологічний — тривогу, депресію, ворожу поведінку; соціальний — соціальну підтримку, роботу, громадські зв'язки тощо. Їх всебічне вивчення дає змогу визначити рівень якості життя як окремої особи, так і цілих груп, а також встановити, за рахунок якого складника він підвищується чи знижується і на що необхідно вплинути, щоб поліпшити якість життя (скоригувати лікування, надати соціальну підтримку тощо) [5].

Зниження якості життя при синдромі подразненого кишечника (СПК) обумовлене больовим синдромом, порушенням сенсорної та моторної функцій кишечника, що призводить до труднощів у соціальному функціонуванні [1,6,7]. Крім того, у таких хворих достовірно частіше, ніж у популяції, зустрічаються позакишкові симптоми: біль у спині, головний біль, дизуричні прояви, порушення сну. Для об'єктивної оцінки стану здоров'я хворих із СПК існує спеціальна шкала-опитувальник: IBS-QOL.

Опитувальник відображає загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, які впливають на стан здоров'я, і складається з 36 питань, згрупованих у 8 шкал:

1. Фізичне функціонування.
2. Рольова діяльність.
3. Тілесний біль.

Таблиця 1

**Показник якості життя за даними шкали IBS-QOL (у балах) до лікування**

Вагітні з СПК	Кількість балів за даними опитувальника
Із закрепамі	65–79
З тенденцією до послаблення випорожнень	80–96
У середньому в усіх жінок із СПК	76–81

Таблиця 2

**Кореляційний зв'язок між виразністю основних порушень дефекації та показника якості життя за шкалою IBS-QOL до лікування**

Показник шкали	Закрепи	Тенденція до послаблення випорожнень
PF (фізичне функціонування)	-0,816	-0,598
SF (соціальне функціонування)	-0,820	-0,604
MH (самооцінка психічного здоров'я)	-0,904	*
BP (наявність болю)	-0,943	-0,601
RP (рольове фізичне функціонування)	-0,812	*
VT (життєздатність)	-0,829	*
GH (загальний стан здоров'я)	-0,844	-0,603
RE (емоційність)	-0,869	-0,602

Примітка: \* відсутність достовірного корелятивного зв'язку.

4. Загальне здоров'я.
5. Життєздатність.
6. Соціальне функціонування.
7. Емоційний стан.
8. Психічне здоров'я.

Показники кожної шкали розроблені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100), тим краща оцінка за обраною шкалою. З них формують два параметри: психологічний і фізичний компоненти здоров'я. Кількісно оцінюються такі показники:

1) General Health (GH) — загальний стан здоров'я — оцінка хворим власного стану здоров'я у теперішній час і в перспективі лікування.

2) Physical Functioning (PF) — фізичне функціонування, що відображає ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом сходами, перенесення ваги тощо).

3) Role-Physical (RP) — вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання буденної діяльності).

4) Role-Emotional (RE) — вплив емоційного стану на рольове функціонування, передбачає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання тощо).

5) Social Functioning (SF) — соціальне функціонування, визначається ступенем, в якій фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування).

6) Bodily Pain (BP) — інтенсивність болю та її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи хатню та іншу роботу.

7) Vitality (VT) — життєздатність (передбачає самопочуття сповненим сил і енергії або, навпаки, знесиленим).

8) Mental Health (MH) — самооцінка психічного здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

**Мета** роботи — визначити рівень якості життя як інтегрального показника ефективності комплексного лікування вагітних із СПК.

### Матеріали та методи дослідження

Вагітні, які перебували під спостереженням, були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 50 жінок, лікування яких включало: дотримання дієти (вживання рідини до 2 л на добу, супів, кисломолочних продуктів); Мукофальк — 4 рази на добу протягом 20 днів (вміст 1 паке-тика, розведений безпосередньо перед вживанням у 150 мл води кімнатної температури); пробіотики (Пробізі-Феміна) — 1 капсула 2 рази на добу протягом 14–18 діб; корекцію психологічного стану за рекомендаціями перинатального психолога за результатами співбесіди; а за наявності вираженої контамінації піхви — використання сучасного дезінфектанту на основі гіалуронової кислоти Гінодеку. До другої групи увійшло 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності, які не отримували вищезазначеного лікування.

### Результати дослідження та їх обговорення

Обстеження жінок до лікування виявило, що найнижчий показник якості життя спостерігався у вагітних із закрепамі (65–79 балів), на відміну від жінок із тенденцією до послаблення випорожнень (80–96 балів), (табл. 1). Слід зазначити, що найбільшу кількість скарг висували жінки саме за наявності закрепів.

Нами проведено аналіз кореляційного зв'язку між виразністю основних порушень дефекації і зниженням якості життя в групі вагітних до запропонованого лікування (табл. 2). Так, за результатами даного дослідження виявлено зворотний кореляційний зв'язок між виразністю закрепів і показниками фізичного (R=-0,816), рольового фізичного (R=-0,812), соціального (R=-0,820), емоційного (R=-0,869) функціонування, фізичного болю (R=-0,943) та загального здоров'я (R=-0,844). Значно менший корелятивний зв'язок встановлено між виразністю послаблення випорожнень і фізичним (R=-0,598), соціальним (R=-0,604) функціонуванням, показниками фізичного болю (R=-0,601) та загального здоров'я (R=-0,603) у вагітних із СПК.

Таблиця 3

### Диференційований підхід до медичного та психологічного супроводу вагітних з СПК

Кількість балів за шкалою якості життя у вагітних з СПК	СРП	Контамінація кишечника	Контамінація піхви	Кортизол (нмоль/л)	Комплекс лікувальних заходів.
76-81	Від'ємний	+++	+++	250-280	Психологічний супровід, дієта, Пробізі-Феміна, Мукофальк, Гінодек
80-96	Від'ємний	++	+	250-280	Психологічний супровід, дієта, Пробізі-Феміна, Мукофальк
80-96	Від'ємний	+	+	230-249	Дієта, Пробізі-Феміна, корекція психологічного супроводу

Таблиця 4  
Показник якості життя за даними шкали IBS-QOL  
(в балах) після комплексного лікування з  
використанням Пробіс-Феміна

Вагітні з СПК	Кількість балів за даними опитувальника
З запорами	81-88
З тенденцією до послаблення стільця	89-96
В середньому у всіх жінок з СПК	88-91

З огляду на наявність виражених скарг та об'єктивні й суб'єктивні ознаки порушення в стані фізичного і психічного здоров'я в жінок із СПК, особливо в групі вагітних із закрепками, постала необхідність у розробці лікувально-профілактичних заходів для корекції порушень у хворих із даною патологією. За нашими даними, у більшості хворих на СПК у 98,4% випадків спостерігався дисбактеріоз товстої кишки. При цьому виявлялася гемолізуюча флора, кишкові палички з помірно вираженими ферментативними властивостями, ентеропатогенні кишкові палички та інші зміни мікрофлори товстої кишки з переважанням умовно-патогенних мікробів або їх асоціацій (стафілококів, протей, дріжджових грибів, лактозо-негативних або гемолітичних ішерихій тощо), тобто ті або інші дисбіотичні зміни мікрофлори товстої кишки.

Отримані нами дані довели, що у вагітних із СПК зміни мікробіоценозу кишечника корелювали зі змінами біотопу піхви і уретри. Ознаки, характерні для дисбіозу кишечника, виявлені при мікроскопічному дослідженні екскрементів вагітних із функціональними закрепками, повністю відповідали аналогічним змінам мікробіоценозу статевих шляхів у жінок із СПК. З метою нормалізації мікрофлори кишечника, піхви та уретри нами включено до комплексу лікувально-профілактичних заходів препарат Пробіс-Феміна.

За отриманими даними клініко-лабораторних досліджень та з урахуванням оцінки показників специфічної для хворих із СПК шкали якості життя розроблено диференційований підхід до медичного й психологічного супроводу. Враховано основні патогенетичні чинники, які впливають на розвиток і перебіг СПК, а саме — контамінацію кишечника, піхви, визначення С-реактивного білка (СРБ) для виключення запальних захворювань кишечника, показників симпатoadреналової системи і кількість балів за шкалою якості життя (табл. 3).

Слід зазначити, що на другу добу після вживання Пробіс-Феміна навіть у групі вагітних, які не отримували інші медикаментозні препарати, суттєво поліпшилося загальне самопочуття. Жінки відмічали нормалізацію випорожнень, відсутність здуття, зменшення неприсмних відчуттів у животі. Усе вище зазначене сприяло також і покращенню настрою та підвищенню якості життя вагітних із СПК (табл. 4).

За даними таблиці 4, після комплексного лікування з використанням Пробіс-Феміна суттєво поліпшився показник якості життя у всіх групах обстежених вагітних та в середньому у всіх жінок із СПК порівняно з показниками до лікування.

Саме показник якості життя може бути провідним критерієм при вирішенні питання про ефективність різних видів терапії СПК, за відсутності чітких клінічних і лабораторно-інструментальних маркерів.

Оцінка якості життя має стати одним з основних критеріїв ефективності надання медичної допомоги, а також самостійним показником стану пацієнтів при проведенні медико-соціальної експертизи, визначення прогнозу, тактики лікування, розробці реабілітаційних програм жінок із СПК, оскільки лікуємо насамперед не хворобу, а пацієнтку, яка страждає від неї.

## Висновки

У сучасній медицині серйозно розглядається персоналізований підхід до лікування пацієнта, тому оцінка якості життя при СПК, як інтегрального показника, є одним з основних критеріїв ефективності лікування.

Персоніфікація підходу до лікування функціональних захворювань кишечника, яка базується на даних рівнів специфічних біомаркерів, що відображають стан таргетних для СПК органів і систем, психологічного стану, дає змогу підібрати ефективну терапію, запобігти поліпрагмації, значно підвищити якість життя в середньому на  $16,7 \pm 2,3$  балу.

Застосування мікробної інтерференційної терапії з включенням сучасного пробіотика Пробіс-Феміна дає змогу значно знизити контамінацію кишечника та піхви, зменшити клінічні прояви СПК, що підтверджено поліпшенням показників якості життя.

Поліпшення якості життя, досягнуте в результаті підбору індивідуалізованого лікування, має велике значення для створення умов виношування вагітності, суттєво наближених до фізіологічних.

## ЛІТЕРАТУРА

1. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome / L. J. Brandt, W. D. Chey, A. E. Foxx-Orenstein [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104 (Suppl. 1). — P. S1—S35.
2. Burckhardt C. S. The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability, Validity, and Utilization / C. S. Burckhardt, K. L. Anderson // *Health and Quality of Life Outcomes.* — 2003. — Vol. 1. — P. 60.
3. Creed F. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome / F. Creed, J. Ratcliffe, L. Fernandez [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 134. — P. 860—868.
4. El-Serag H. B. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review / H. B. El-Serag, K. Olden, D. Bjorkman // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — Vol. 16, № 6. — P. 1171—1185.
5. Health-related quality of life of irritable bowel syndrome patients in different cultural settings / A. Faresjo, F. Anastasiou, C. Lionis et al. // *Health and Quality of Life Outcomes.* — 2006. — Vol. 4. — P. 211.
6. Vanheel H. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia / H. Vanheel, R. Farré // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 142—149. — Doi:10.1038/nrgastro.2012.255
7. World Gastroenterology Organisation Global Guideline / Quigley E., Fried M., Gwee K.A. [et al.] // *Irritable bowel syndrome: a global perspective.* — 2009. 6. Ohman L. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions / L. Ohman, M. Simrén // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — V. 7. — P. 163—173.

**Определение уровня качества жизни как интегрального показателя эффективности комплексного лечения беременных с синдромом раздраженного кишечника****В. М. Тудай, А. Ю. Лиманская, Ю. В. Давыдова**

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

Отсутствие своевременной диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника у женщин репродуктивного возраста ухудшает качество их жизни и становится причиной ряда осложнений при вынашивании беременности.

**Цель** — определить уровень качества жизни как интегрального показателя эффективности комплексного лечения беременных с синдромом раздраженного кишечника.

**Пациенты и методы.** Беременные, которые находились под наблюдением, были распределены на две группы. В первую группу вошли 50 женщин, лечение которых включало: соблюдение диеты (употребление жидкости до 2 л в сутки, супов, кисломолочных продуктов); Мукофальк — 4 раза в сутки в течение 20 дней (содержимое 1 пакетика, разведенное непосредственно перед употреблением в 150 мл воды комнатной температуры); пробиотики (Пробиз—Фемина) — 1 капсула 2 раза в сутки в течение 14–18 суток; коррекцию психологического состояния по рекомендациям перинатального психолога по результатам собеседования; а при наличии выраженной контаминации влагалища — использование современного дезинфектанта на основе гиалуроновой кислоты Гинодека. Во вторую группу вошли 50 женщин с физиологическим течением беременности, которые не получали вышеупомянутого лечения.

**Результаты.** В современной медицине серьезно рассматривается персонализированный подход к лечению пациента, поэтому оценка качества жизни при синдроме раздраженного кишечника, как интегрального показателя, является одним из основных критериев эффективности лечения. Персонализация подхода к лечению функциональных заболеваний кишечника, базирующаяся на данных уровней специфических биомаркеров, отображающих состояние целевых для синдрома раздраженного кишечника органов и систем, психологического состояния, позволяет подобрать эффективную терапию, предотвратить полипрагмазии, значительно повысить качество жизни в среднем на  $16,7 \pm 2,3$  балла.

**Выводы.** Применение микробной интерференционной терапии с включением современного пробиотика Пробиз—Фемина позволяет значительно снизить контаминацию кишечника и влагалища, уменьшить клинические проявления синдрома раздраженного кишечника, что подтверждено улучшением показателей качества жизни. Улучшение качества жизни, достигнутое в результате подбора индивидуализированного лечения, имеет большое значение для создания условий вынашивания беременности, существенно приближенных к физиологическим.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, беременные, оценка качества жизни.

**The determination of the level of quality of life as integral indicator of efficiency of complex treatment of pregnant women with irritable bowel syndrome****V. M. Tuda, A. J. Limanskaya, J. V. Davydova**

«Institute of Pediatrics, obstetrics, and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The absence of the timely diagnostics and treatment of the irritable bowel syndrome in women of reproductive age deteriorates their quality of life and could become the cause of several pregnancy complications.

**Objective** — to determine the level of quality of life as integral indicator of efficiency of complex treatment of pregnant women with irritable bowel syndrome. Patients and methods. Pregnant women were divided into two groups. The first group consisted of 50 women whose treatment included: diet; Mucofalk — 4 times a day for 20 days; probiotics (Probis—Femina) — 1 capsule 2 times a day for 14–18 days; correction of psychological state on the recommendations of the perinatal psychologist interview results; and in the presence of severe contamination of the vagina -use of modern disinfectant on the basis of hyaluronic acid of Ginoteca. The second group included 50 women with physiological pregnancy who did not receive the aforementioned treatment.

**Results.** In the modern medicine is being taken seriously personalized approach to the treatment of the patient, therefore assessment of quality of life in irritable bowel syndrome, as an integral indicator is one of the main criteria of treatment effectiveness. Personalization approach to the treatment of functional bowel diseases, based on the data of the levels of specific biomarkers indicating the state targeted for irritable bowel syndrome organ systems, psychological States, allows you to choose an effective therapy to prevent polypharmacy, to significantly improve the quality of life on average  $16.7 \pm 2.3$  points.

**Conclusions.** The use of microbial interference therapy with the inclusion of modern probiotics Probes—Femina can significantly reduce contamination of the intestine and the vagina, reduce the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, which is confirmed by the improvement of quality of life. Improving the quality of life achieved as a result of selecting individualized treatment is great importance for creating conditions for child bearing, substantially close to physiological.

**Key words:** irritable bowel syndrome, pregnant women, assessment of quality of life.

**Сведения об авторах:**

**Тудай В. М.** — отделение экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Лиманская Алиса Юрьевна** — к. мед. н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

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

Статья поступила в редакцию 23.02.2016 г.



УДК 618.2-055.25:613.95

О.В. Коломієць

## Показники якості життя у вікових первісток

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):55-58;doi 10.15574/PP.2016.65.55

**Мета** — вивчити показники якості життя у вікових первісток.

**Пацієнти та методи.** Дослідження показників якості життя проводилось у двох групах: I група — вікові першовагітні (від 30 до 45 років) — 100 пацієнок; II група (контрольна) — молоді першовагітні (від 18 до 30 років) — 100 пацієнок, методом оцінки якості життя був опитувальник SF-36 Health Status Survey, розроблений The Health Institute, New England Medical Center, Boston, USA.

**Результати.** Отримані результати були кращими, тобто якість життя вища, у II групі — молодих першовагітних. Помітно нижчими, крім соціальної ролі і больового синдрому, були показники в I групі — у вікових первісток. Показники якості життя у вікових первісток порівняно з молодими були: фізичне функціонування — 62,7 балу в I групі і 91,6 балу у II групі; фізичний стан — відповідно 61,8 і 90,3; больовий синдром — 83,2 і 66,8; загальне здоров'я — 65,0 і 91,0; енергійність — 70,4 і 89,3; соціальна роль — 92,4 і 82,9; емоційний стан — 63,0 і 74,3; психічний стан — 73,3 і 84,0 балу.

**Висновки.** У вікових первісток спостерігалось суттєве погіршення показників якості життя порівняно з молодими першовагітними (крім соціальної ролі та больового синдрому). Більш низькі показники якості життя в I групі жінок були за шкалами «фізичне функціонування», «загальне здоров'я», «емоційний стан». Найнижчими були бали за шкалою «фізичний стан». Визначення показників якості життя у вікових первісток є невід'ємною складовою нагляду в період виношування вагітності. Це дає змогу адекватно оцінити й своєчасно скоригувати: фізичну, соціальну і психоемоційну функції в інтересах матері та плода.

**Ключові слова:** пізня перша вагітність, вікові первістки, якість життя.

### Вступ

Останніми роками все більше жінок відкладають народження дитини на четвертий десяток життя. Коли йдеться про жінку, яка вирішила народити першу дитину у віці після 30 років, багато хто уявляє таку собі кар'єристку, для якої робота і гроші на першому місці. Однак це далеко не завжди так. Не всі жінки відкладають народження дитини через кар'єру. У багатьох народження дитини відкладається через те, що довго не складається особисте життя, а деякі тривалий час не можуть завагітніти, багато років лікуються від безпліддя. Загалом, життєві обставини у всіх різні.

Крім того, змінилися суспільні погляди. Якщо раніше жінка до 25 років поспішала вийти заміж або народити «для себе», щоб взагалі не залишитися без дітей, то в даний час жінки після 30–35 років народжують здорових дітей і стають щасливими молодими мамами.

Діагноз «стара першородяча» кілька десятків років тому ставилося жінкам від 28 років. Зараз термін «старородяча» замінили на «вікова», а вік діагнозу зрушився до 30 років, і все більше лікарів пропонують перенести його до 35 років.

Відомо, що хоча фізіологічно організм жінки найкраще готовий до пологів у віці 20–25 років, психологічно жінка дозріває для материнства в 30–35 років. Тому вікові першородячі жінки зазвичай більш відповідальні; вагітність у цьому віці найчастіше бажана, запланована, дитина сприймається не як тягар, а як найбільше щастя в житті.

Батьки старшого віку зазвичай більше займаються з дітьми, відповідальніше ставляться до їх розвитку. Тому більше число «геніїв» у вікових батьків пояснюється не тільки якимись фізіологічними або генетичними причинами, але й особливостями виховання.

Майбутня мама більш уважно ставиться до власного стану, більш стійко переносить такі неприємності: як нудоту, набряки тощо, оскільки морально до них готова.

У цьому віці жінка зазвичай має хорошу роботу, стабільний зарібок, може собі дозволити здавати аналізи, коли їй зручно, а не сидіти в чергах в консультації; може купити своєму малюку все найкраще. Тим не менш, навіть сама незалежна жінка при вагітності стає вразливою і чутливою, їй потрібно турбота, про що необхідно пам'ятати оточуючим.

Визначення оцінки якості життя допомагає встановити об'єктивний стан фізичної, соціальної та психоемо-

ційної сфери життєдіяльності конкретної пацієнтки, виявити проблемні аспекти та взяти заходів щодо запобігання їх негативного впливу на виношування й пологи. За даними анамнезу й перебігу вагітності, віком, наявністю гінекологічної патології, високим рівнем екстремальної захворюваності, вікові первістки становлять групу високого акушерського ризику з розвитку різноманітних ускладнень. На сучасному етапі розвитку медицини показники якості життя є одними з ключових критеріїв, що відображують стан здоров'я в сенсі потенційних ризиків.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (1999), «якість життя — це ступінь сприйняття окремими людьми або групами людей того, що їх потреби задовольняються, а необхідні для досягнення благополуччя і самореалізації можливості надаються». З цього визначення випливає, що сутність якості життя має соціально-психологічну природу і полягає в оцінці задоволеності різними аспектами власного життя в соціумі щодо психологічних особливостей, пов'язаних із рівнем запитів [1, 2].

Якість життя — це системне поняття, яке визначається єдністю його компонентів: самої людини як біологічної і духовної істоти, її життєдіяльності та умов, в яких вона перебуває. Звідси випливає, що номенклатура показників якості життя має включати як об'єктивні характеристики самої людини, її життєдіяльності та умов життя, так і суб'єктивні оціночні характеристики, які відображують відношення суб'єкта до реалій його життя.

Найбільш обґрунтованою є трактування якості життя населення з позицій усвідомлення сутності життя людей як процесу, направленого в цілому на збереження й розвиток життя людства в усе більш широкі межі природних умов шляхом творчої діяльності та боротьби, подолання природних, особистісних, соціальних протиріч і труднощів.

Оцінки якості життя складні не лише через багатогранність цього поняття. Для різних верст населення поняття якості життя досить різне і вони виявляється через суб'єктивні оцінки [3, 4].

Якість життя, що визначається здоров'ям пацієнта, дає змогу диференційовано встановити вплив хвороби і лікування на стан людини. Оцінка самою вагітною показників якості життя надає надійну інформацію, що суттєво доповнює картину захворювання.

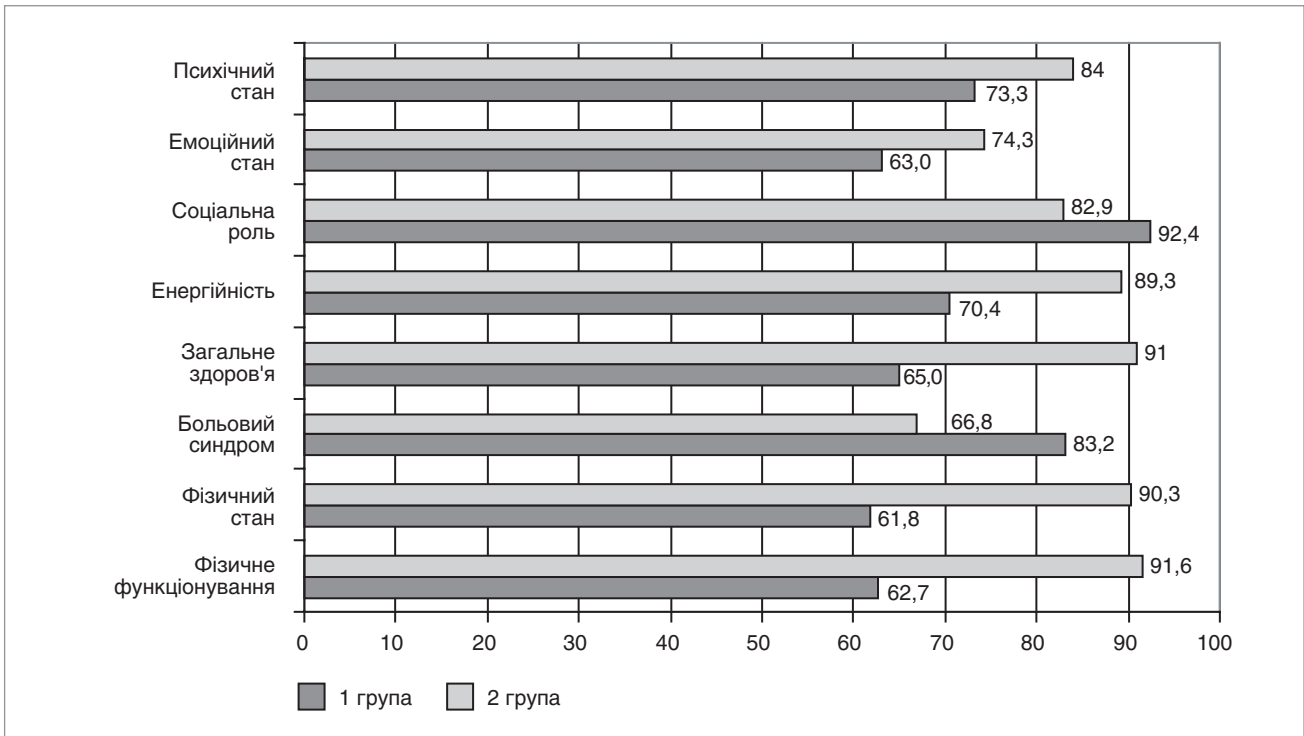


Рис. Порівняльна характеристика показників якості життя пацієнток

### Матеріали та методи дослідження

Вікові першовагітні (первістки) — це жінки, які вирішили народити першу дитину після 30 років.

Дослідження показників якості життя проводилось у двох групах: I група — вікові першовагітні (від 30 до 45 років) — 100 пацієнток; II група (контрольна) — молоді першовагітні (від 18 до 30 років) — 100 пацієнток.

У сучасній медичній практиці найбільш часто використовується метод оцінки якості життя за допомогою опитувальника SF-36 Health Status Survey, розробленого The Health Institute, New England Medical Center, Boston, USA [8, 5].

Якість життя оцінювалася із застосуванням короткої форми опитувальника SF-36, який дав змогу оцінити: суб'єктивну задоволеність пацієнтки власним фізичним і психічним станом, соціальним функціонуванням, а також відображав самооцінку ступеня вираженості больового синдрому. Результати наводилися у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами, складеними таким чином, що більш висока оцінка вказувала на кращу якість життя, тобто показники варіювали від 0 до 100, де 100 — повне здоров'я. Опитувальник SF-36 дав змогу оцінювати фізичний і психічний компонент здоров'я. Для обробки даних дослідження використовувалася інструкція, розроблена компанією Евіденс, — Клініко-фармакологічні дослідження.

Оцінка якості життя згідно з опитувальником SF-36 HEALTH STATUS SURVEY здійснювалася за такими шкалами:

1) General Health (GH) — загальний стан здоров'я — оцінка хворим стану власного здоров'я в даний момент і перспектив лікування.

2) Physical Functioning (PF) — фізичне функціонування, яке відображає ступінь, за якої здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом сходами, перенесення тяжких речей тощо).

3) Role-Physical (RP) — вплив фізичного стану на ролі функціонування (роботу, виконання буденної діяльності).

4) Role-Emotional (RE) — вплив емоційного стану на ролі функціонування, передбачає оцінку ступеня, за якого емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення об'єму виконаної роботи, зниження якості її виконання тощо).

5) Social Functioning (SF) — соціальне функціонування, визначається ступенем, за якого фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування).

6) Bodily Pain (BP) — інтенсивність болю та її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома і поза ним.

7) Vitality (VT) — життєздатність (відчуття себе сповненим сил та енергії або, навпаки, знесиленням).

8) Mental Health (MH) — самооцінка психічного здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

Аналіз та обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою програм Microsoft Office 2007: Word, Excel, Access; BIOSTAT.

### Результати дослідження та їх обговорення

У цілому отримані результати були кращими, тобто якість життя вища, у II групі — молодих першовагітних. Помітно нижчими, крім соціальної ролі і больового синдрому, були показники в I групі — у вікових первісток (рис.).

Так, фізичне функціонування пацієнти I групи оцінили в 62,7 балу, II групи — в 91,6 балу. Саме в групі вікових першовагітних оцінка власної фізичної працездатності була нижчою.

Наступний показник — «фізичний стан», який оцінював вплив фізичної форми на здатність виконувати повсякден-

ну діяльність, засвідчив, що ця діяльність мала найбільше обмеження у зв'язку з вагітністю в I групі — 61,8 балу; у II групі така діяльність отримала вищий бал — 90,3.

Показник інтенсивності болю та її вплив на здатність виконання щоденного життєзабезпечення (включно роботою вдома і за його межами) виявився нижчим у II групі — 66,8 проти 83,2 балу в I групі. Це засвідчило, що найбільше біль обмежував фізичну активність у вікових першовагітних (пов'язано з наявністю в більшій кількості в них акушерських ускладнень та екстрагенітальних захворювань).

Показники загального здоров'я, за суб'єктивною оцінкою пацієнток, були нижчими в I групі. Пацієнтки віком від 30 до 45 років оцінили власне здоров'я в 65 балів проти 91 балу у вагітних II групи. Слід зазначити, що оцінка даного показника була найбільш об'єктивною у II групі вагітних.

Жінки I групи, навпаки, надмірно оптимістично охарактеризували власне здоров'я, дещо применшуючи існуючі проблеми. Це мало вигляд, що вони ніби намагалися запереченням певної проблеми взагалі її не помічати.

Найвищий бал енергійності — наповненість енергією та відчуття себе повною сил, був у II групі — 89,3. Як не дивно, але вагітні I групи теж мали високий бал — 70,4. Це пояснювалось неперекорним бажанням відчувати радість материнства, бажанням прикласти максимум сил для здійснення цієї мрії. Велике значення мала підтримка дорослих членів родини, які теж із нетерпінням чекали появи немовляти та всіляко підтримували майбутню маму, що, за словами жінок, мало додаткову стимулюючу функцію.

Оцінка соціальної ролі була чи не найбільш суб'єктивною серед усіх шкал. Жінки I групи порівняно з пацієнтками II групи були значно старшими, у переважній більшості мали вищу освіту, вагому кар'єру, значущий життєвий досвід і, як результат, зріло давали визначення соціальної ролі й що дуже важливо — під час вагітності. Їх оцінка дорівнювала 92,4 балу. Жінки II групи, вкладаючи дещо інший сенс у поняття соціальної ролі, оцінили її в 82,9 балу. Але, якщо жінки I групи мали на увазі можливість якомога довше і повноцінно працювати, брати участь у соціально значущих подіях, то вагітні II групи вказували на можливість спілкування з подругами, відвідування розважальних заходів тощо.

Вплив емоційного стану на виконання повсякденної праці (включаючи більші затрати часу, зменшення об'єму виконаної роботи, зниження її якості тощо) був оцінений таким чином: I група — 63,0 балу; II група — 74,3 балу.

Як видно, зниження оцінок спостерігалось в обох групах. Причини зниження оцінки в I групі були тотожними — усвідомлення ситуації про ймовірні ризики стає підґрунтям для постійних роздумів, що певною мірою заважає в повсякденній діяльності і однозначно має на неї негативний вплив. При цьому жінки I групи відмічали, що вагітність після 30 років більш тривожна, бо зважена. Хоча медицина і просунулася далеко вперед, надаючи віковим первісткам значно більше можливостей виносити і народити здорову дитину, однак самостійно нормалізувати емоційний стан досить важко. Причинами помітного зниження оцінки у II групі є інші чинники. Молоді вагітні відмічали значний негативний вплив емоцій через: страх перед майбутніми пологами, невідомістю правильного догляду за немовлям; обмеження вільного часу на власні потреби після народження дитини тощо. Оцінка психічного здоров'я, яка свідчила про наявність депресій, занепокоєння та тривоги, була найвищою у II групі і становила 84 бали. Вікові вагітні оцінили власне психічне здоров'я в 73,3 балу. Безперечно, що високий ступінь тривоги і занепокоєння спостерігався як у I, так і в II групі. Слід зазначити, що вікові жінки правдиво і відверто вказували на цей стан і кожна третя вагітна зазначала про необхідність психологічної корекції за допомогою відповідного фахівця. При чому жінкам, які мають серйозну підтримку сім'ї та яким, за їх словами, «пощастило з гарним лікарем», який їх добре розуміє, проявляє максимум уваги і якому вони довіряють, значно легше, хоча б тимчасово, урівноважувати власний психологічний стан і почуватися добре.

## Висновки

У вікових первісток спостерігалось суттєве погіршення показників якості життя порівняно з молодими першовагітними (крім соціальної ролі та больового синдрому).

Більш низькі показники якості життя в I групі жінок були за шкалами «фізичне функціонування», «загальне здоров'я», «емоційний стан». Найнижчими були бали за шкалою «фізичний стан».

Визначення показників якості життя у вікових первісток є невід'ємною складовою нагляду в період виношування вагітності. Це дає змогу адекватно оцінити й своєчасно скоригувати фізичну, соціальну і психоемоційальну функцію в інтересах матері та плода.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив нервово-психічного напруження на перебіг вагітності та пологів у молодих жінок / П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, О.М. Панасенко, А.С. Шевченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2006. — № 3. — С. 74—77.
2. Гайсин И.Р. Качество жизни беременных с артериальной гипертензией / И.Р. Гайсин, Л.А. Лещинский // Казанский медицинский журнал. — 2005. — № 5. — С. 368—372.
3. Исследование качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю.Л. — Шевченко. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — С. 12—13.
4. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. — Санкт-Петербург, 2002. — С. 15—40.
5. Factors during pregnancy, delivery and birth affecting global quality of life of the adult child at long-term follow-up. [Results from the prospective Copenhagen Perinatal Birth Cohort 1959-61] / S. Ventegodt, T. Flensburg-Madsen, N.J. Anderson, J. Merrick // Scientific. World J. — 2005. — Vol. 5. — P. 933—941.
6. Ware J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller. — The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1994.
7. Ware J.E. The SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. / J.E. Jr Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. — Boston, Mass: The Health Institute, New England Medical Center. — 1993.
8. Which factors determine our quality of life, health and ability? [Results from a Danish population sample and the Copenhagen Perinatal Cohort] / S. Ventegodt, T.F. Madsen, N.J. Andersen, J. Merrick // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. — 2008. — Vol. 18. — P. 445—450.

**Показатели качества жизни у возрастных первородящих****Е.В. Коломиец**

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

**Цель** — изучить показатели качества жизни у возрастных первородящих.**Пациенты и методы.** Исследование показателей качества жизни проводилось в двух группах: I группа — возрастные первородящие (от 30 до 45 лет) — 100 пациенток; II группа (контрольная) — молодые первородящие (от 18 до 30 лет) — 100 пациенток. Методом оценки качества жизни был опросник SF-36 Health Status Survey, разработанный The Health Institute, New England Medical Center, Boston, USA.**Результаты.** Полученные результаты, то есть качество жизни, были лучшими во II группе — молодых первородящих. Значительно ниже, кроме социальной роли и болевого синдрома, были показатели в I группе — у возрастных первородящих. Показатели качества жизни у возрастных первородящих по сравнению с молодыми были следующими: физическое функционирование составило 62,7 балла в I группе и 91,6 балла во II группе; физическое состояние — соответственно 61,8 и 90,3; болевой синдром — 83,2 и 66,8; общее здоровье — 65,0 и 91,0; энергичность — 70,4 и 89,3; социальная роль — 92,4 и 82,9; эмоциональное состояние — 63,0 и 74,3; психическое состояние — 73,3 и 84,0 балла.**Выводы.** У возрастных первородящих имело место существенное ухудшение показателей качества жизни по сравнению с молодыми первородящими (кроме социальной роли и болевого синдрома). Более низкие показатели качества жизни в I группе женщин были по шкалам: физическое функционирование, общее здоровье, эмоциональное состояние. Самыми низкими были баллы по шкале физическое состояние. Изучение показателей качества жизни у возрастных первородящих является неотъемлемой составляющей наблюдения в период вынашивания беременности. Это позволяет адекватно оценить и своевременно корректировать: физическую, социальную и психоэмоциональную функции в интересах матери и плода.**Ключевые слова:** поздняя первая беременность, возрастные первородящие, качество жизни.**Quality of life in the age firstborn****O.V. Kolomiyets**

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

**Purpose** — to study the quality of life in the age firstborn.**Patients and methods.** Research quality of life conducted in two groups: I group — age firstborn (30 to 45 years) — 100 patients; The second group (control) — young firstborn (18 to 30 years) — 100 patients. The method of assessment of quality of life was questionnaire SF-36 Health Status Survey, developed by The Health Institute, New England Medical Center, Boston, USA.**Results.** The results were better quality of life is higher in the II group — young firstborn. Markedly lower except social role, and pain, and have performance in the group — in age firstborn. Quality of life in the age firstborn compared with young following: physical functioning scores 62.7 and in group and 91, 6 points in the second group; physical condition conformance 61.8 and 90.3; pain — 83.2 and 66.8; general health — 65.0 and 91.0; energy — 70.4 and 89.3; social role — 92.4 and 82.9; emotional state of — 63.0 and 74.3; mental condition — 73.3 and 84.0 points.**Conclusions.** At age firstborn been a significant deterioration in quality of life compared with young firstborn (except social roles and pain). Lower quality of life and a group of women were on the scales: physical functioning, general health, emotional state. The lowest scores were on a scale physical condition. Determining the quality of life in the age firstborn is an integral part of supervision during pregnancy. It provides the way adequately to estimate and in a timely manner: physical, psycho-social and emotional function in the interests of the mother and fetus.**Key words:** late first pregnancy, age firstborn, the quality of life.**Сведения об авторах:****Коломиец Елена Владимировна** — к.мед.н., ст. н. с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 21.02.2016 г.



М.В. Медведев, Ю.В. Давыдова

## Профилактика перинатальных потерь: на пути к персонализированной медицине

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):59-65;doi 10.15574/PP.2016.65.59

Проведен обзор литературы по профилактике преждевременных родов, которые являются актуальной проблемой современного акушерства, так как влияют на здоровье матери и ребенка, что сказывается на уровне перинатальной заболеваемости, инвалидности и смертности новорожденных. Преждевременные роды занимают главенствующую позицию в структуре перинатальных потерь. Благодаря внедрению современных технологий профилактики преждевременных родов с применением препаратов микронизированного прогестерона, удалось отчетливо снизить их частоту в ряде клиник, использующих протокол назначения прогестерона при ультразвуковой длине шейки матки менее 25 мм, а также у женщин с преждевременными родами в анамнезе.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, профилактика.

Перинатальная смертность и заболеваемость являются одними из важнейших показателей качества оказания медицинской помощи в государстве. Показатель перинатальной смертности зависит как от состояния здоровья женщины во время беременности, так и от оказания медицинской помощи в женских консультациях, акушерских и неонатологических стационарах, и широко используется для оценки качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным в раннем неонатальном периоде [3].

Преждевременные роды (ПР) до 37 недель гестации являются лидирующей причиной смерти новорожденных и инвалидности детей из-за долговременных неврологических отклонений [32].

По некоторым оценкам, ежегодные социальные и экономические потери, связанные с ПР в США, составили \$ 26,2 млрд в 2005 г., или \$ 51,600 на каждого недоношенного ребенка. Почти две трети расходов приходится на медицинское обслуживание — \$ 16,9 млрд (\$ 33,2 на каждого недоношенного ребенка), при этом 85% этих услуг оказываются в младенческом возрасте. Материнские расходы при родоразрешении составляют еще \$ 1,9 млрд (\$ 3,8 на каждого ПР). На оказание услуг раннего вмешательства приходится \$ 611 млн (\$ 1200 на недоношенного ребенка), а на специальные услуги в обла-

сти образования, связанные с высокой распространенностью четырех инвалидирующих состояний, включая детский церебральный паралич (ДЦП), умственную отсталость, нарушения органа зрения, потерю слуха среди недоношенных детей, добавляет еще \$ 1,1 млрд (\$ 2,2 на недоношенного ребенка). Потери производительности на рынке труда, связанные с этими ограничениями составляют \$ 5,7 млрд (\$ 11,2 на недоношенного ребенка) [9].

В последние годы с развитием акушерства и неонатологии наблюдается положительная общемировая динамика изменения частоты перинатальной смертности. Аналогичная ситуация прослеживается в Украине [3].

Уже стали стандартом вмешательства, имеющие солидную доказательную базу и направленные на снижение перинатальной заболеваемости и смертности:

- пренатальные скрининги;
- введение глюкокортикоидов матери при сроке родоразрешения до 34 недель;
- досрочное родоразрешение при признаках дистресса плода;
- антенатальная антибиотикотерапия при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРОПО) [10, 11, 20, 35].

Однако поиски путей снижения перинатальной смертности и заболеваемости продолжаются. Для поисков

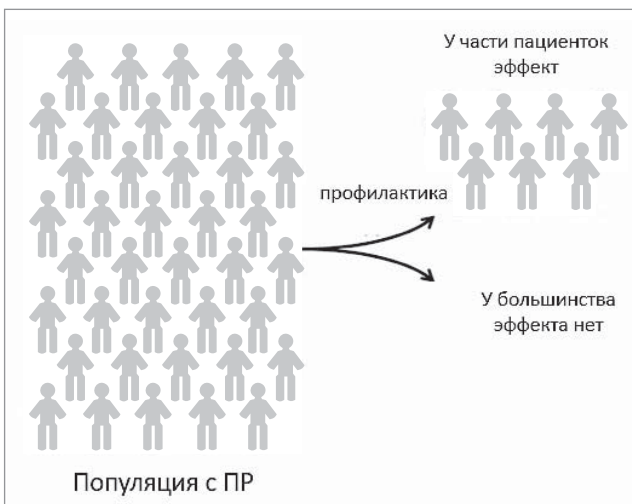


Рис. 1. Идеи персонализированной медицины: прошлое

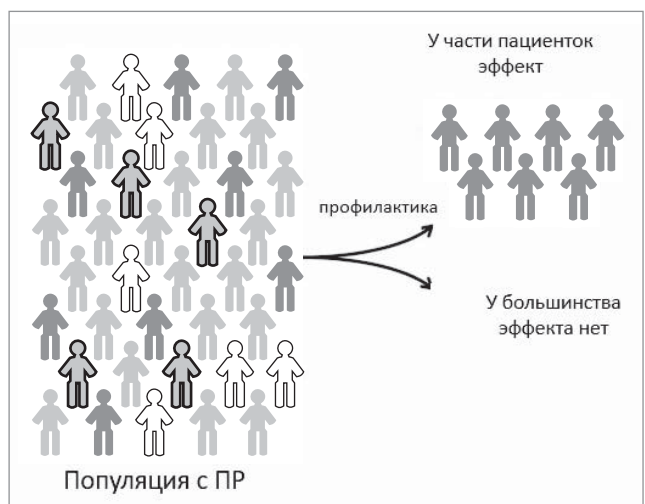


Рис. 2. Идеи персонализированной медицины: настоящее

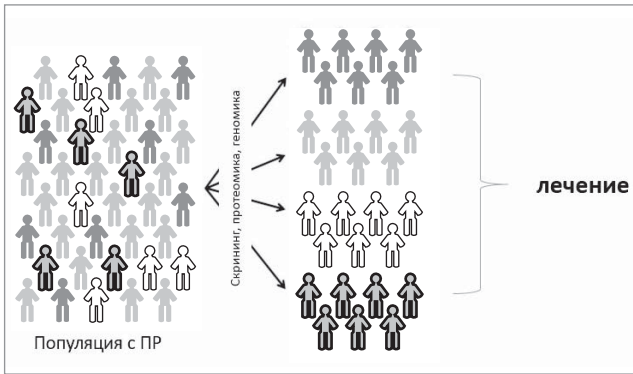


Рис. 3. Идеи персонализированной медицины: будущее

используются подходы персонализированной медицины, представленные на рисунках 1–3 [4, 12].

На примере популяции женщин с ПР в анамнезе показано, что профилактические мероприятия без выделения группы риска не приносят значимого эффекта (рис. 1).

На рисунке 2 представлена сегодняшняя ситуация, когда, например, выделяются пациентки с короткой шейкой матки и получают профилактическое лечение вагинальным микронизированным прогестероном со статистически и клинически значимым эффектом (настоящее) [24, 27, 33].

На рисунке 3 продемонстрировано пока еще не реализованное будущее, когда каждая пациентка с риском ПР получает свою специфическую и эффективную в каждом конкретном случае профилактику.

Подтверждением актуальности данных вопросов явилась прошедшая в июне 2015 г. школа профессора Ди Ренцо во Флоренции (Италия), которая была посвящена снижению перинатальных потерь. Одной из проблем существующих подходов до недавнего времени являлось отсутствие возможности выделить ту группу беременных в популяции, которая получила бы максимальную пользу от предлагаемых методов вмешательств (рис. 1, 2).

В этом обзоре кратко остановимся на основных аспектах этого яркого события и расскажем о двух стратегиях, способствующих снижению перинатальных потерь, которые, по нашему мнению, становятся стандартами.

Стратегия 1 — уменьшение частоты преждевременных родов.

Преждевременными называют роды в сроке от 22 до 36 недель и 6 дней гестации, в результате которых рождаются недоношенные новорожденные с незавершенным внутриутробным развитием. С 1961 г. всех новорожденных с массой тела менее 2500 г по рекомендации ВОЗ стали называть новорожденными с «малой массой при рождении». С 1974 г. ВОЗ предложила считать жизнеспособными детей, родившихся с массой тела более 500 грамм при сроке беременности не менее 22 недели гестации. В настоящее время, по данным ВОЗ, преждевременными считаются роды, произошедшие при сроке беременности от 22 до 36 недель и 6 дней. В Украине данные критерии приняты с 1 января 2007 г. (приказ МЗ Украины от 29.03.2006 г. № 179) [1].

Частота ПР в разных странах составляет от 4,5% до 16% и не имеет тенденций к снижению. В Украине этот показатель составляет примерно 6%. В последние годы частота ПР возрастает за счет увеличения количества многоплодных беременностей, наступивших в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий [24, 32, 33].

Актуальность ПР заключается в большом удельном весе недоношенных новорожденных в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. В структуре неонатальной смертности недоношенные дети составляют 75%. Мертворождаемость при ПР наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при срочных, на долю ранней неонатальной смертности приходится 60–70%, а показатель перинатальной смертности недоношенных детей в 33 раза выше, чем доношенных. Высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности связаны с морфофункциональной незрелостью и возникновением различной патологии новорожденных. Перинатальная смертность при ПР в большинстве случаев связана с незрелостью легких (респираторный дистресс синдром — РДС, болезнь гиалиновых мембран, персистирующая легочная гипертензия, бронхопульмональная дисплазия). Недоношенные новорожденные имеют больший риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) вследствие судорог или гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС), сепсиса, некротизирующего энтероколита, эпизодов апноэ и брадикардии. Заболеваемость и смертность недоношенных новорожденных напрямую зависят от гестационного возраста и массы тела. При рождении в 24 недели гестационного возраста перинатальная смертность составляет 50%, а в сроке 36 недель — почти не отличается от показателя доношенных новорожденных [24, 25, 32, 33].

Преждевременные роды классифицируются по сроку гестации: от 22 до 27 полных недель — слишком ранние ПР, новорожденные в этот период имеют экстремально низкую массу тела при рождении (до 1000 г) и, соответственно, наихудшие прогнозы; от 28 до 33 полных недель — ранние ПР, новорожденные с очень низкой массой тела при рождении (1000–1499 г); от 34 до 37 недель — ПР, новорожденные с низкой массой тела при рождении (1500–2499 г). Новорожденные из последней группы имеют практически такие же перинатальные исходы, как и дети, рожденные в срок (рис. 4) [24, 25, 32, 33].

Этиология ПР мультифакторна: 50% случаев идиопатические, тогда как 20–40% случаев ПР связаны с ятрогенными причинами, такими как досрочное родоразрешение из-за тяжелой преэклампсии, сахарного диабета, дистресса плода и т.д. Оставшиеся 25–30% связывают с внутриутробным инфицированием [7, 19].

К факторам риска ПР относятся: низкий социально-экономический уровень жизни; возраст (женщины млад-

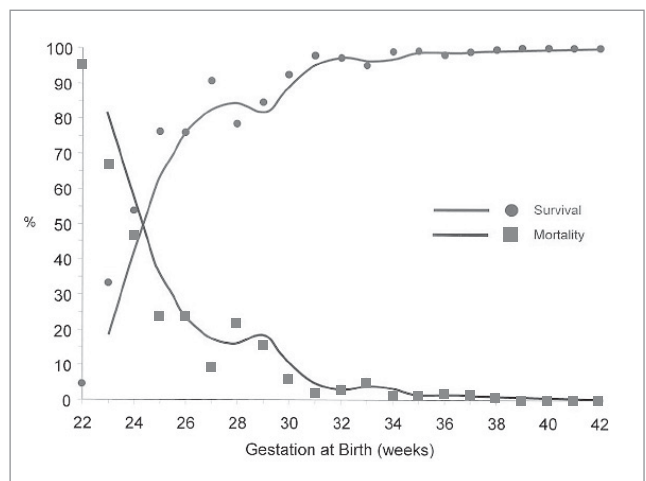
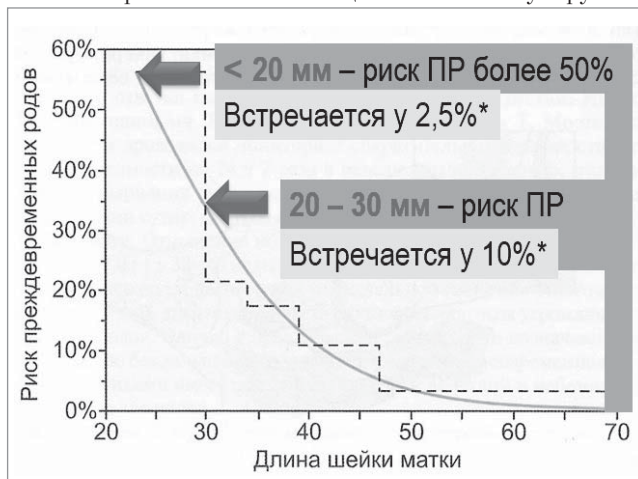


Рис. 4. Зависимость выживаемости новорожденных от срока гестации [25]

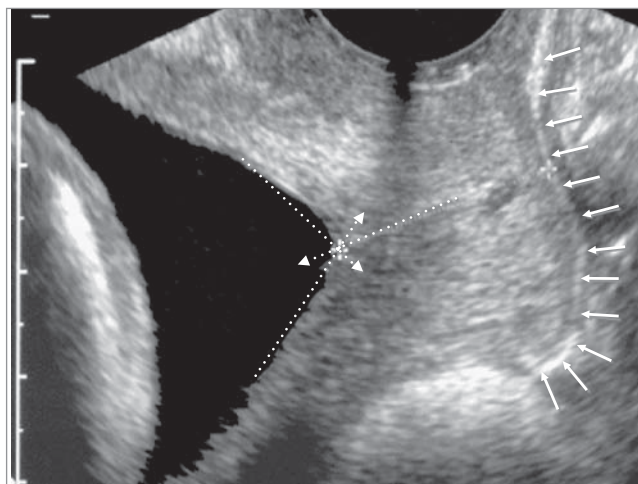
ше 18 и старше 30 лет); неблагоприятные условия труда; вредные привычки (интенсивное курение, употребление наркотиков); данные акушерского анамнеза — аборт, наличие одних ПР в анамнезе увеличивает их риск при последующей беременности в 4 раза, двух ПР — в 6 раз; психоэмоциональные расстройства беременной; инфекции во время беременности; ПРПО в 25–40% случаев предшествует ПР; многоводие; многоплодная беременность в 10% от всех ПР [9, 16, 18, 24].

Патогенез ПР связан с: повышенным выбросом цитокинов при инфекционном поражении; коагулопатическими процессами, приводящими к микротромбозу сосудов плаценты с последующей ее отслойкой; повышением количества и активацией окситоциновых рецепторов в миометрии, что способствует открытию кальциевых каналов миоцитов и инициации сократительной деятельности матки. Патогенетический механизм ПРПО — инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, к чему приводит истинно-цервикальная недостаточность [16, 18, 24].

Необходимо отметить, что роль провоспалительных цитокинов — интерлейкинов и фактора некроза опухоли альфа весьма значительна в отношении срочных родов и ПР. Во всех тканях матки ближе к концу беременности происходит трансформация от относительного покоя и поддержания беременности к выработке стимулирующих молекул, которые способствуют наступлению родов. За счет провоспалительных цитокинов стимулируется



**Рис. 5.** Длина шейки матки — надежный предиктор преждевременных родов [33]



**Рис. 6.** Методика измерения длины шейки матки с помощью трансвагинального ультразвукового исследования

экспрессия и продукции белков активации матки. Результатом этого является стимулирование синтеза простагландина. Особенно важной для начала родовой деятельности является активация простагландина PGF2-альфа и его рецептора. Кроме того, провоспалительные цитокины способны увеличивать синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора прогестерона, что приводит к снижению восприятия тканями прогестерона [9].

Тактика при ПР на современном этапе заключается в транспортировке беременной в лечебное учреждение высокого уровня, кратковременном (остром) токолизе и введении беременной профилактической дозы глюкокортикоидов в сроке до 34 недель. Другие методы лечения ПР, включая антибактериальную терапию и длительный токолиз, продемонстрировали свою неэффективность [36, 39, 40].

В связи с этим большие усилия были направлены на поиск методов профилактики ПР. Ярким примером, пожалуй, является повсеместное внедрение глюкокортикоидной терапии для ускорения созревания surfactantной системы плода, которая дала настолько значительные результаты, что легла в основу эмблемы Кокрановского сотрудничества [21].

В последние годы стало стандартом измерение длины шейки матки при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, которое позволяет прогнозировать дальнейшее течение беременности [6, 16]. Средняя длина шейки матки в сроке 24 недель составляет 34–36 мм. Вероятность ПР увеличивается при длине шейки матки менее 25 мм, а при ее укорочении до 15 мм — риск ПР составляет 50% (рис. 5, 6).

Были предложены различные медикаментозные и немедикаментозные методы для профилактики ПР. Тем не менее, лишь очень небольшая часть существующих практик имеет научное обоснование. Так, например, широко рекомендуемая профилактическая госпитализация и постельный режим оказались, по данным Кокрановского обзора, не эффективными [8].

Прогестерон был выделен и описан еще в 1934 г. О его роли в уменьшении активности миометрия впервые стало известно в 1954 г. [17, 29].

Точный механизм действия прогестерона в отношении профилактики ПР не изучен [17]. Предложены следующие механизмы положительного влияния прогестерона на уменьшение частоты ПР:

- Стимуляция транскрипции генов 2EB1 и 2EB2, которые ингибируют коннексин-43 (белок межклеточных щелевых контактов, используется для синхронизации сократительной активности) и ген рецептора окситоцина.
- Уменьшение синтеза простагландинов, продукции цитокинов, опосредованной инфекцией (противовоспалительных эффектов) в плодных оболочках плаценты.
- Изменения экспрессии рецепторов прогестерона-A и рецепторов прогестерона-B (снижение соотношения РВ-A / РВ-B сохраняет матку в состоянии покоя).
- Мембранное связывание рецепторов прогестерона в миометрии.
- Стимуляция рецепторов прогестерона прогестероном помогает продвижению выбранного гена или предотвращает связывание с другими факторами.
- Влияние кортизол-опосредованной регуляции экспрессии генов в плаценте.
- Уменьшение деградации стромы в шейке матки.
- Изменение высоты барьера роста воспалительных явлений / инфекций шейки матки.



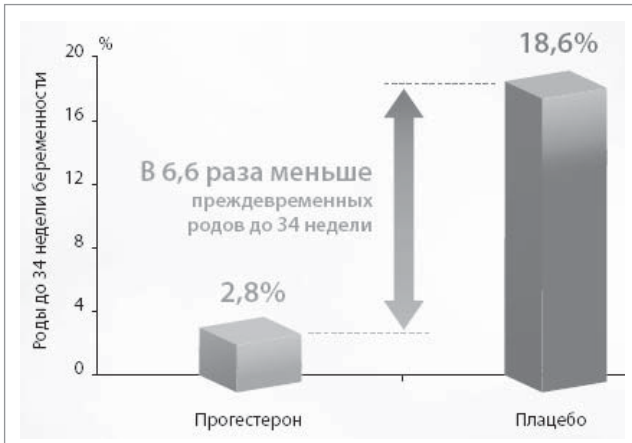


Рис. 7. Вагинальный микронизированный прогестерон в 7 раз снижает риск преждевременных родов до 34 недель! [34]

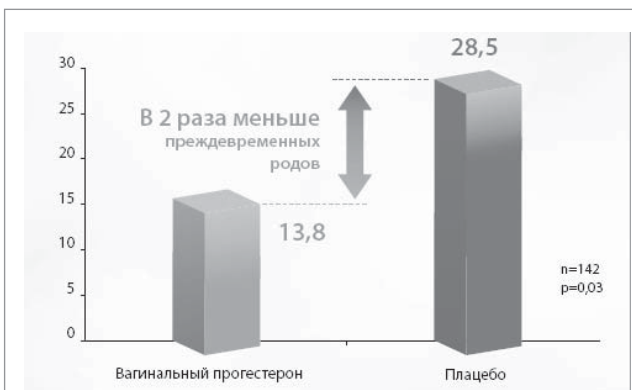


Рис. 8. Вагинальный микронизированный прогестерон в 2 раза снижает риск преждевременных родов до 38 недель [34]

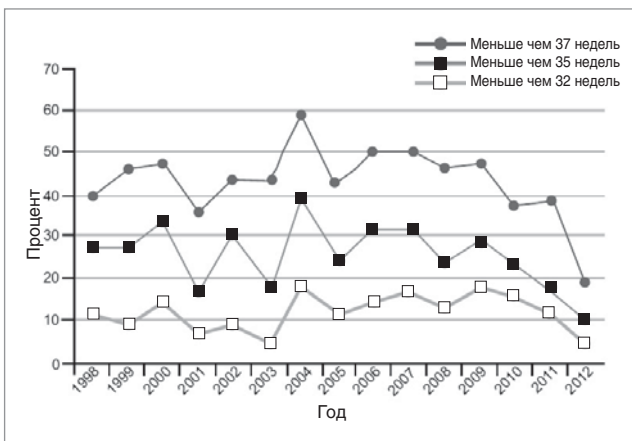


Рис. 9. Снижение частоты преждевременных родов после 2008 г. в клиниках, где использовалась профилактика прогестероном [32]

- Снижение частоты сокращений миометрия.
- Ослабление ответа на кровоизлияние / воспаление децидуальной оболочки.
- Изменение синтеза эстрогенов в плодных оболочках / плаценте.
- Изменения эндокринно-опосредованных воздействий на плод [1].

С 2003 до 2015 года были опубликовано несколько рандомизированных исследований оценки влияния внутримышечного применения 17-альфа-гидроксипрогесте-

рона капроната и натурального прогестерона при вагинальном или пероральном введении для профилактики ПР [16].

Доказано в рандомизированных исследованиях, что вагинальный микронизированный прогестерон достоверно снижает частоту ПР, особенно в сроках до 32 недель, у женщин с ПР в анамнезе, а также при длине шейки матки менее 25 мм, измеренной с помощью вагинального ультразвукового исследования (УЗИ) в 16–24 недель беременности (рис. 7, 8) [18, 24, 27, 32, 33].

Несмотря на то, что в последние два года появились публикации, продемонстрировавшие эффективность вагинального прогестерона для профилактики ПР при беременности двойней, в данный момент применение препаратов прогестерона для профилактики ПР при многоплодной беременности рутинно не рекомендуется [16, 18, 27].

Что касается безопасности, то в нескольких исследованиях не удалось выявить долгосрочных эффектов влияния на плод фармакологических прогестагенов, даже при их применении в первом триместре [17, 18, 28, 30].

Применение указанных в обзоре стратегий позволило добиться существенного снижения частоты ПР в ряде Европейских стран (рис. 9).

Стратегия 2 – внедрение лечебных методик беременным, направленных на снижение неврологических осложнений, уменьшение неонатальной смертности, заболеваемости и детской инвалидности.

Общеизвестно, что на долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смертности. К сожалению, в тени остается другая цифра – до 50% неврологических заболеваний, в т.ч. ДЦП, нарушения зрения, слуха, тяжелые хронические заболевания легких. Доказано, что риск развития ДЦП почти в 80 раз выше среди детей, рожденных в сроки 23–27 недель беременности, чем среди доношенных детей. С внедрением современных методов выхаживания в неонатологии смертность детей с массой тела 1000–1499 г снизилась с 50 до 5%, а с массой тела 500–599 г – с 90 до 20%. В связи с этим роль заболеваемости и ДЦП в частности существенно возросла [1, 31, 38].

ДЦП остается одной из частых причин детской инвалидности. Распространенность составляет в среднем 2 случая на 1000 живорожденных. Смертность до 20-летнего возраста достигает 8% [31].

Одним из нейропротекторов с доказанной в ряде исследований эффективностью является сульфат магния [31, 38].

Исследования на животных показали, что сульфат магния обладает нейропротекторным эффектом. Механизм действия препарата не до конца изучен. Считается, что магния сульфат способен предупреждать гипоксические повреждения головного мозга за счет блокирования избыточного высвобождения глутамата через кальциевые каналы.

Сульфат магния широко используется в акушерской практике как противосудорожный препарат для лечения преэклампсии и профилактики эклампсии. Ранее магния сульфат также широко применялся в качестве токолитического средства. После публикации этих данных был проведен ряд исследований на людях, начиная с обсервационных исследований и исследований случай-контроль и заканчивая рандомизированными исследованиями [5, 13, 14, 40, 31].

Общеизвестно, что магния сульфат обладает достаточно серьезными побочными эффектами как у матери, так и у плода, а при передозировке может вызвать остановку сердца и смерть, а у новорожденных описаны случаи ВЖК, ассоциированных с применением магния сульфата [26]. То есть данные о нейропротекторном эффекте препарата вступают в противоречие с предыдущей гипотезой о



его эмбриональной токсичности при использовании высоких доз. Поэтому важнейшим вопросом, который ставился в исследованиях, было соотношение пользы и рисков его применения с целью нейропротекции, а также поиск оптимальных дозировок.

Одним из первых рандомизированных исследований было АСТОМgSO<sub>4</sub>. Более чем 1200 женщин с преждевременно начавшимися родами в сроке до 30 недель беременности получали либо сульфат магния 4 г в течение 30 минут, затем инфузию со скоростью 2 г/час в течение до 24 часов максимально либо плацебо [15].

По результатам данного исследования, моторная дисфункция в 2-летнем возрасте среди детей, матери которых получали сульфат магния, была статистически значимо меньше по сравнению с детьми матерей, получивших плацебо (17% по сравнению с 22,7%). ДЦП возникал реже у тех, кто подвергнулся воздействию сульфата магния (6,8% по сравнению с 8,2%), однако это различие не было статистически значимым [15].

Более позднее исследование PREMAG включало 573 беременных в сроке менее 33 недель беременности с плановыми или ожидаемыми в течение 24 часов после поступления родами. Женщины получали более низкую, чем в предыдущем исследовании, дозировку магния сульфата — болюсную инфузию 4 г сульфата магния [23].

Аналогично, в данном исследовании отмечалась тенденция к снижению ДЦП среди детей, подвергнутых антенатальному воздействию сульфата магния, по сравнению с контрольной группой (7,0% по сравнению с 10,2%,  $p=0,13$ ). Детская смертность также была ниже в группе детей, получавших лечение (9,7%) по сравнению с контрольными группами (11,3%), однако данное различие не было статистически значимым [23].

В Кокрановском систематическом обзоре рандомизированных исследований, посвященном нейропротекторным свойствам магния сульфата при ПР, было показано снижение частоты ДЦП практически на 30% (ОР 0,68 (95% ДИ 0,54–0,87)). Кроме того, было отмечено достоверное снижение частоты тяжелой моторной дисфункции у детей на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85) [14, 22].

Полученные данные четко указывают на то, что антенатальное применение сульфата магния в низких дозировках сопровождается клинически значимым снижением детской заболеваемости, связанной с поражением нервной системы.

В связи с накопившейся доказательной базой в 2011 г. Канадское общество акушеров гинекологов (SOGC) опубликовало клиническое руководство под названием «Сульфат магния для фетальной нейропротекции» (Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection) [40].

В рамках приведенных рекомендаций:

Оптимальным с целью нейропротекции считается антенатальное использование сульфата магния у женщин с начавшимися ПР в сроке  $\leq 31+6$  недель беременности, а также при планируемом родоразрешении в этих сроках.

Если начато введение сульфата магния для фетальной нейропротекции, токолитическая терапия должна быть прекращена.

Магнезиальная терапия отменяется, если роды уже не являются неизбежными или введение сульфата магния продолжается 24 часа.

Сульфат магния для фетальной нейропротекции назначается по схеме: нагрузочная доза 4 г внутривенно в течение 30 минут с последующей поддерживающей инфузией 1 г/час вплоть до рождения ребенка, то есть доза, аналогичная применению данного препарата при тяжелых гипертензивных расстройствах при беременности.

Если планируется родоразрешение по показаниям со стороны матери или плода, сульфат магния назначается в течение 4 часов перед родами по схеме: нагрузочная доза 4 г внутривенно в течение 30 минут с последующей поддерживающей инфузией 1 г/час вплоть до рождения ребенка.

При наличии экстренных показаний для родоразрешения роды не следует откладывать для проведения магнезиальной терапии.

На сегодняшний день недостаточно данных относительно целесообразности повторных курсов сульфата магния для фетальной нейропротекции (III-L).

При использовании сульфата магния для фетальной нейропротекции необходимо проводить мониторинг состояния женщины в соответствии с рекомендациями по использованию препарата при преэклампсии / эклампсии.

Аналогичные рекомендации на сегодняшний день существуют в США, Великобритании, Австралии и многих других странах.

## Выводы

Таким образом, ПР являются актуальной проблемой современного акушерства, так как влияют на здоровье матери и ребенка, что сказывается на уровне перинатальной заболеваемости, инвалидности и смертности новорожденных. Преждевременные роды занимают главенствующую позицию в структуре перинатальных потерь.

Благодаря внедрению современных технологий профилактики ПР с применением препаратов микронизированного прогестерона, удалось отчетливо снизить их частоту в ряде клиник, использующих протокол назначения прогестерона при ультразвуковой длине шейки матки менее 25 мм, а также у женщин с ПР в анамнезе.

Снижение перинатальной смертности благодаря улучшенным неонатальным технологиям неизбежно приводит к обострению проблемы ДЦП и детской инвалидности. С появлением доказательной базы и даже рекомендаций ряда стран можно с оптимизмом смотреть на перспективы антенатального применения магния сульфата с целью нейропротекции при ПР до 32 недель.

Проблема снижения перинатальной смертности и заболеваемости остается одним из основных заданий здравоохранения Украины. Широкое внедрение представленных стратегий позволит, на наш взгляд, улучшить эти показатели, снизив одновременно бюджетные расходы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голяновський В. Прогестерон: «за» і «проти» / В. Голяновський // 3 турботою про жінку. — 2015. — Т. 60, № 3. — С. 54—58.
2. Зиядинов А.А. Риски преждевременных родов / А.А. Зиядинов, С.С. Аникин, А.Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 2. — С. 257—260.
3. Лехан В.М. Перинатальна смертність в Україні: досягнення та проблеми / В.М. Лехан, В.Г. Гінзбург // Україна. Здоров'я нації. — 2012. — Vol. 21, № 1. — С. 15—25.
4. Agyeman A.A. Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine? / A.A. Agyeman, R. Ofori-Asenso // J. Pharm Bioallied Sci. — 2015. — Vol. 7, № 3. — P. 239—244.
5. Al-Salam Z. Antenatal magnesium sulfate decreases risk of cerebral palsy / Z. Al-Salam // J. Clin. Neonatol. — 2012. — Vol. 1, № 1. — P. 13—15.
6. Arisoy R. Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix / R. Arisoy, M. Yayla // J. Pregnancy. — 2012. — Vol. 2012. — P. 2016—2028.
7. Associations between late and moderately preterm birth and smoking, alcohol, drug use and diet: a population-based case-cohort study / L.K. Smith, E.S. Draper, T.A. Evans [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. — 2015. — Vol. 100, № 6. — P. F486—491.
8. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth / C.G. Sosa, F. Althabe, J.M. Belizan [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2015. — Vol. 3. — P. CD003581.
9. Behrman R.E. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention / R.E. Behrman, A.S. Butler (editors). — Washington (DC), 2007.
10. Berhan Y. Commentary: Actions in the pipeline and the way forward to reduce maternal and perinatal mortality in Ethiopia / Y. Berhan, A. Berhan // Ethiop. J. Health. Sci. — 2014. — Vol. 24. — P. 149—168.
11. Bhakoo O.N. Action plan to reduce perinatal mortality / O.N. Bhakoo, R. Kumar // ICCW News Bull. — 1990. — Vol. 38, № 2. — P. 11—14.
12. Bombard Y. Translating personalized genomic medicine into clinical practice: evidence, values, and health policy / Y. Bombard // Genome. — 2015. — P. 1—7.
13. Conde-Agudelo A. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 200, № 6. — P. 595—609.
14. Doyle L.W. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection / L.W. Doyle // Curr. Opin. Pediatr. — 2012. — Vol. 24, № 2. — P. 154—159.
15. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial / C.A. Crowther, J.E. Hiller, L.W. Doyle [et al.]; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Collaborative Group // JAMA. — 2003. — Vol. 290, № 20. — P. 2669—2676.
16. El-Refaie W. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety / W. El-Refaie, M.S. Abdelhafez, A. Badawy // Arch. Gynecol. Obstet. — 2015.
17. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens / A.E. Schindler, H. Carp, R. Druckmann [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2015. — Vol. 31, № 6. — P. 447—449.
18. How H.Y. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety / H.Y. How, B.M. Sibai // Ther. Clin. Risk. Manag. — 2009. — Vol. 5, № 1. — P. 55—64.
19. Is there a role for probiotics in the prevention of preterm birth? / S. Yang, G. Reid J.R. Challis [et al.] // Front. Immunol. — 2015. — Vol. 6. — P. 62.
20. Kapil U. Strategies to reduce perinatal and neonatal mortality / U. Kapil // Indian Pediatr. — 1989. — Vol. 26, № 3. — P. 301—302.
21. Madarek E.O. The effect of glucocorticoid therapy in preventing early neonatal complications in preterm delivery / E.O. Madarek, N. Najati // J. Perinat. Med. — 2003. — Vol. 31, № 5. — P. 441—443.
22. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle, C.A. Crowther, P. Middleton [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — № 1. — P. CD004661.
23. Marret S. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial / S. Marret, L. Marpeau, V. Zupan-Simunek [et al.]; group Premag trial // BJOG. — 2007. — Vol. 114, № 3. — P. 310—318.
24. Martinez de Tejada B. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial / B. Martinez de Tejada, A. Karolinski, M.C. Ocampo [et al.] // BJOG. — 2015. — Vol. 122, № 1. — P. 80—91.
25. Mercer B.M. Preterm premature rupture of the membranes / B.M. Mercer // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 101, № 1. — P. 178—193.
26. Mittendorf R. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor / R. Mittendorf, O. Dammann, K.S. Lee // J. Perinatol. — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 57—63.
27. Norwitz E.R. Clarifying when to recommend progesterone to prevent preterm birth: clear as mud / E.R. Norwitz // BJOG. — 2015. — Vol. 122, № 1. — P. 92.
28. O'Brien J.M. 17-hydroxyprogesterone caproate, progesterone, preterm birth prevention, and safety: who decides? Someone should / J.M. O'Brien // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 204, № 5. — P. e16—7; author reply e17.
29. O'Brien J.M. Medication safety is still an issue in obstetrics 50 years after the Kefauver-Harris amendments: the case of progestogens / J.M. O'Brien // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 42, № 3. — P. 247—253.
30. O'Brien J.M. The safety of progesterone and 17-hydroxyprogesterone caproate administration for the prevention of preterm birth: an evidence-based assessment / J.M. O'Brien // Am. J. Perinatol. — 2012. — Vol. 29, 9. — P. 665—672.
31. Oddie S. Antenatal magnesium sulfate: Neuro-protection for preterm infants / S. Oddie, D.J. Tuffnell, W. McGuire // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. — 2015. — Vol. 100, № 6. — P. F553—557.
32. Preterm birth rates in a prematurity prevention clinic after adoption of progestin prophylaxis / K.B. Markham, H. Walker, C.D. Lynch [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 123, № 1. — P. 34—39.
33. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth / R. Romero, L. Yeo, P. Chaemsaihong [et al.] // Semin. Fetal Neonatal. Med. — 2014. — Vol. 19, № 1. — P. 15—26.
34. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study /

- E.B. da Fonseca, R.E. Bittar, M.H. Carvalho [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 188, № 2. — P. 419—424.
35. Rahman A. Effectiveness of an integrated approach to reduce perinatal mortality: recent experiences from Matlab, Bangladesh / A. Rahman, A. Moran, J. Pervin [et al.] // BMC Public Health. — 2011. — №11. — P. 914.
36. Seelbach-Goebel B. Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome / B. Seelbach-Goebel // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 2013. — Vol. 73, № 12. — P. 1218—1227.
37. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection / L. Magee, D. Sawchuck, A. Synnes [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Can. — 2011. — Vol. 33, № 5. — P. 516—529.
38. Stark M.J. Effects of antenatal magnesium sulfate treatment for neonatal neuro-protection on cerebral oxygen kinetics / M.J. Stark, N.A. Hodyl, C.C. Andersen // Pediatr. Res. — 2015. — Vol. 78, № 3. — P. 310—314.
39. Tocolytic therapy in threatened preterm labor / Z. Kimber-Trojnar, B. Leszczynska-Gorzela, B. Marciniak [et al.] // Gynecol. Pol. — 2010. — Vol. 81, № 2. — P. 120—124.
40. Tocolytics for preterm labor: a systematic review / K. Gyetvai, M.E. Hannah, E.D. Hodnett [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 94, № 5 Pt 2. — P. 869—877.

### Профілактика перинатальних втрат: на шляху до персоналізованої медицини

**М.В. Медведєв, Ю.В. Давидова**

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

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

Провести огляд наукової літератури з профілактики передчасних пологів, які є актуальними для сучасного акушерства, оскільки впливає на здоров'я матері і дитини, що позначається на рівні перинатальної захворюваності, інвалідності і смертності новонароджених. Передчасні пологи займають головну позицію в структурі перинатальних втрат. Завдяки впровадженню сучасних технологій профілактики передчасних пологів із застосуванням препаратів мікронізованого прогестерону, вдалося виразно знизити їх частоту в ряді клінік, що використовують протокол призначення прогестерону при ультразвуковій довжині шийки матки менше 25 мм, а також у жінок із передчасними пологами в анамнезі.

**Ключові слова:** передчасні пологи, профілактика.

### Prevention of perinatal loss: towards personalized medicine

**M.V. Medvedev, Yu.V. Davydova**

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»

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

The literature review on the prevention of preterm labor is carried out. Preterm labor is the actual problem of modern obstetrics due to the impact on maternal and child health. It affects the level of perinatal morbidity, disability and infant mortality. Preterm labor occupies a dominant position in the structure of perinatal losses. Introduction of the prophylactic modern technologies of the preterm labor using micronized progesterone containing preparations allows clearly reduce their frequency in a number of clinics that use the destination progesterone protocol for ultrasound cervical length less than 25 mm, as well as in women with preterm labor in history.

**Key words:** premature labor, prevention.

### Сведения об авторах:

**Медведєв Михайл Владимирович** — д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології ГУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», акушер-гінеколог вищої категорії. Адрес: г. Дніпропетровськ, площа Жовтнева, 14, КУ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова»; тел. (056) 7468505

**Давидова Юлія Владимировна** — д.мед.н., магістр державного управління, зав. акушерським відділенням екстрагенітальної патології вагітних і постнатальної реабілітації ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 2.02.2016 г.

УДК 618.3-06:616-008.3/.8+618.5:612.392.64

## Визначення фетального фібронектину на 18-му тижні вагітності для попередження передчасних пологів у жінок, які не мають симптомів і входять до групи високого ризику

### Quantitative Fetal Fibronectin at 18 Weeks of Gestation to Predict Preterm Birth in Asymptomatic High-Risk Women

Hezelgrave, Natasha L. BSc; Abbott, Danielle S. BSc; Radford, Samara K. BSc; Seed, Paul T. MSc; Girling, Joanna C. FRCOG; Filmer, Judy BSc; Tribe, Rachel M. PhD; Shennan, Andrew H. MD

Obstetrics & Gynecology: February 2016 — Volume 127 — Issue 2 — p 255-263; doi: 10.1097/AOG.0000000000001240  
Contents: Original Research

**Мета** — порівняти результати визначення кількості фетального фібронектину у 18–21 та 22–27 гестаційних тижнів для прогнозування спонтанних передчасних пологів.

**Пацієнти та методи.** У проспективному когортному дослідженні вивчено достовірність визначення ризику спонтанних передчасних пологів до 34-го тижня в жінок, які не мали клінічної симптоматики та належали до групи високого ризику, на основі вивчення концентрації фетального фібронектину у цервіковагінальних виділеннях у 18–21 та 21–27 гестаційних тижнів. Визначені порогові значення концентрації фетального фібронектину були в межах  $\geq 10$ ,  $\geq 50$  і  $\geq 200$  нг/мл. Діагностична точність раннього тесту (N=898) була порівнювана зі стандартним визначенням у 22–27 тижнів вагітності (N=691) у тій самій когорті. Аналіз у підгрупах проведено відповідно до вимірювання довжини шийки матки.

**Результати.** З 898 жінок у 8,7% спонтанні передчасні пологи відбулись до 34-го тижня вагітності. Лише в 3,8% жінок із концентрацією фетального фібронектину  $< 10$  нг/мл (65%) пологи відбулись до 34-го тижня вагітності. Концентраційний поріг 10 нг/мл, що вимірювався у 18 і 22 тижні вагітності, мав порівняно високу чутливість (рання — 0,71; 95% довірчий інтервал 0,60–0,81; стандарт — 0,76; 95% довірчий інтервал 0,63–0,87) і негативну прогностичну значущість (рання — 0,96; 95% довір-

чий інтервал 0,94–0,98; стандарт — 0,97; 95% довірчий інтервал 0,95–0,99) для пологів, що відбулись до 34-го тижня вагітності. Також порівнювалася специфічність (рання — 0,69; 95% довірчий інтервал 0,65–0,72; стандарт — 0,70; 95% довірчий інтервал 0,66–0,74). Значення 200 нг/мл було високо специфічним (рання — 0,96; 95% довірчий інтервал 0,94–0,98; стандарт — 0,96; 0,94–0,97) із більш низькою чутливістю (рання — 0,26; 95% довірчий інтервал 0,17–0,37; стандарт — 0,35; 95% довірчий інтервал 0,22–0,49). Визначення довжини шийки матки дало змогу підвищити достовірність дослідження.

**Висновки.** Для прогнозування спонтанних передчасних пологів до 34-го тижня визначення концентрації фетального фібронектину у цервіковагінальних виділеннях у 18–21 тиждень має таке саме прогностичне значення, як і визначення його концентрацій у 22–27 тижнів. Низька концентрація фетального фібронектину асоціюється з популяційним рівнем частоти передчасних пологів.

**Коментар редакції.** Народження дітей з критично низькою та низькою масою тіла залишається основним чинником, який обумовлює високий рівень ранньої неонатальної захворюваності та смертності. Таким чином, пошук нових шляхів діагностики та ранньої профілактики передчасних пологів залишається надзвичайно важливим.

## Вірусна інфекція Зика у Північній і Південній Америці (січень 2016)

### Zika virus infection in the Americas (January 2016)

UpToDate

Hezelgrave, Natasha L. BSc; Abbott, Danielle S. BSc; Radford, Samara K. BSc; Seed, Paul T. MSc; Girling, Joanna C. FRCOG; Filmer, Judy BSc; Tribe, Rachel M. PhD; Shennan, Andrew H. MD

Вірус Зика є членом сімейства флавовірусів, які поширюються через укуси комарів. Спалахи інфекції спостерігалися в Африці, Південно-Східній Азії, на островах Тихого океану, а нещодавно — на американському континенті. Випадки вірусної інфекції підтвердилися в понад

20 країнах Латинської Америки, звідки вірус був занесений до Сполучених Штатів туристами. Хвороба, як правило, має м'який перебіг. Типові симптоми: лихоманка, висипання, біль у суглобах і кон'юнктивіт. Однак вірус Зика — це інфекція, яка асоціюється з перинатальними



ускладненнями (вродженою мікроцефалією та загибеллю плода) і розвитком синдрому Гієна—Барре. У 2015 р. зареєстровано понад 3500 випадків мікроцефалії серед новонароджених у Бразилії (частота захворюваності на цю недугу зросла у 20 разів порівняно з роком до поширення вищезазначеної інфекції). У січні 2016 р. Сполучені Штати Америки та європейські центри з контролю за захворюваннями наголосили, що вагітні жінки повинні уникати поїздок до областей, в яких зафіксовано випадки вірусу Зика, а в разі такої поїздки — мають поінформувати

медиків про неї, із подальшим тестуванням (ультразвуковим, лабораторним обстеженням) залежно від клінічної ситуації.

Коментар редакції. Високий рівень міграції може призвести до пандемії цієї вірусної інфекції у світі. Хвороба здебільшого становить небезпеку для вагітних жінок, викликаючи досить тяжкі наслідки. З урахуванням цього слід інформувати громадськість, і особливо вагітних жінок, про шляхи профілактики та запобігання поширенню інфекції.

## Дослідження впливу перинатального стресу на дітей в зоні бойових дій

### Research links prenatal stress to babies' health in war zones

#### Medical news today

#### Лютий 2016

Діти, народжені в зонах конфлікту, страждають від травм ще в утробі.

На це вказують результати дослідження Університету Флориди, проведеного на сході Демократичної Республіки Конго, яку, за свідченням Darlene A. Kertes, провідного автора дослідження і доцента UF відділу психології, зазвичай називають «найгіршим місцем у світі для того, щоб бути жінкою». У таких нестабільних регіонах жінки часто зазнають зґвалтувань та інших асоційованих із війною травм.

Дане дослідження опубліковане в журналі за січень/лютий *Child Development*. За його результатами, стрес впливає на епігенетичні маркери в ключових генах, які регулюють стійкість організму до стресу як матері, так і новонародженого. Стресові ситуації чинять значний вплив на організм людини в цілому та на гени зокрема.

Для дослідження впливу хронічного стресу та військових травм зібрано зразки пуповинної крові, материнської крові та плаценти під час пологів. Досліджено метилування ДНК, епігенетичний процес, що робить гени більш або менш здатними на реагування на біохімічні сигнали в організмі.

Протягом вагітності реакція організму матері на стрес передається дитині, негативно впливає на розвиток мозку

плода, вагу та функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи навіть після народження.

Індикатором загального розвитку плода слугує маса тіла при народженні. Виявлено, що стрес-обумовлене метилування ДНК є негативним предиктором народження дитини з малою масою тіла.

У дослідженні вперше підтверджено вплив стресу до або після пологів на метилування гену CRH в організмі людини. CRH кодує вироблення гормону, що є тригером стрес-обумовлених реакцій організму. Також доведено вплив інших генів, які беруть участь у реакціях організму на стрес.

Крім того, Darlene A. Kertes і колеги почали дослідження довготривалого впливу стресу на розвиток дітей у зонах конфлікту. Підкреслено, що такий негативний вплив може позначатися на наступних поколіннях.

**Коментар редакції.** З урахуванням того, що в нашій країні спостерігається військовий конфлікт, який охоплює досить великі території зі значною кількістю жінок, вважаємо дані таких досліджень украй важливими. Також наголошуємо, що вчасна психологічна допомога, а за необхідності і медикаментозна, може значно знизити вплив стресових факторів на організм жінки, і що особливо — вагітної.

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

УДК 616.8-009.12-073.4-8-053.1

**І.Ю. Гордієнко, Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко,  
О.М. Тарапурова, Г.О. Гребініченко****Унікальний випадок пренатальної діагностики синдрому П'єра Робена з клонічними судомами в плода. Клінічні аспекти**

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):68-72;doi 10.15574/PP.2016.65.68

У роботі наведено основні відомості про синдром П'єра Робена як рідкісну генетичну патологію з висвітленням специфічних діагностичних і клінічних аспектів. Обґрунтовано необхідність своєчасної пренатальної й постнатальної діагностики для визначення тяжкості стану плода, новонародженого та дитини з можливістю подальшого адекватного лікування. Описано два клінічні випадки: плода із синдромом П'єра Робена й пренатальними клонічними судомами, а також пацієнта 2 років із синдромом П'єра Робена й множинними структурними аномаліями центральної нервової системи. Визначено особливо небезпечні прояви патології, що призводять до летальних наслідків.

**Ключові слова:** синдром П'єра Робена, пренатальна діагностика, клінічна діагностика, рисунки, лікування, діти.

**Вступ**

Синдром П'єра Робена являє собою симптомокомплекс, який складається з мікроретрогнатії, неповної розщілини м'якого піднебіння і глосоптозу (зміщення язика до задньої стінки глотки і вгору). При цьому розщілина піднебіння зустрічається у 90% пацієнтів із даною патологією [17]. За результатами ретроспективних досліджень, поширеність синдрому П'єра Робена становить 1 випадок на 2–30 тис. живонароджених дітей, а смертність — понад 30% випадків. У Данії, за даними літератури, рівень поширеності синдрому П'єра Робена складає 1 випадок на 14 тис. Співвідношення чоловіків до жінок дорівнює 1:1 [3, 6, 15, 24]. В Україні на сьогоднішній день немає точних даних про поширеність синдрому П'єра Робена.

Дана патологія названа на ім'я французького стоматолога П'єра Робена, який у 1923 р. на підставі власних спостережень визначив взаємозв'язок між мікрогнатією, розщілиною піднебіння та обструкцією дихальних шляхів. Зазначена нозологія також має назву «послідовність П'єра Робена». Це пов'язано з тим, що неповна розщілина м'якого піднебіння є вторинним дефектом унаслідок аномального розвитку (гіпоплазії) нижньої щелепи під час вагітності. Це призводить до укорочення дна ротової порожнини, язик розміщується високо в порожнині рота і запобігає повноцінному зрощенню піднебіння. Поеднання мікрогнатії і глосоптозу може спричинити утруднення дихання і труднощі під час харчування в новонародженого, унаслідок чого в багатьох випадках має місце інспіраторна обструкція дихальних шляхів [1, 9, 12, 17, 19].

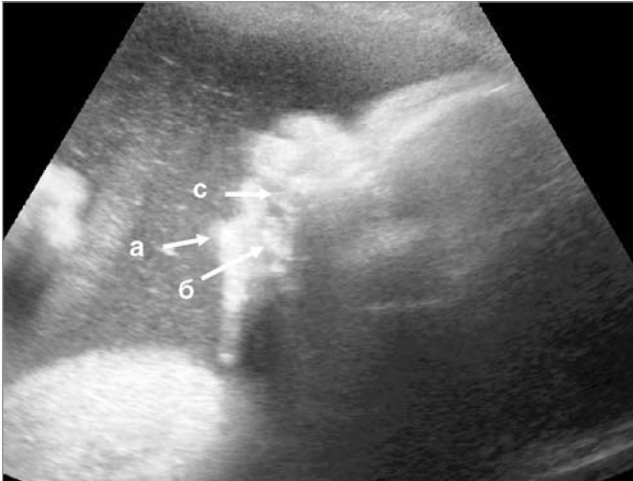
Порушення ембріонального розвитку нижньої щелепи може відбуватися як унаслідок наявності механічної компресії всередині матки (рубець, фіброз, пухлина, кіста, багатоплідна вагітність), так і в разі впливу інфекції на ранніх етапах вагітності чи нейрогенетичних уражень. Слід зазначити, що вказана патологія може бути як ізольованим синдромом, так і виявленням генетичної патології. Зокрема, як частина генетичної патології синдром П'єра Робена описаний майже при 300 синдромах. Успадкування відбувається за аутосомно-домінантним і аутосомно-рецесивним типами. Якщо в батьків вже є дитина з ізольованим синдромом П'єра Робена, то вірогідність народження такої другої дитини становить 1–5%. У випадку зв'язку синдрому П'єра Робена з генетичною патологією ризик народження другої такої дитини в тих самих батьків підвищується [14, 16, 22].

Слід відзначити поєднання патології ротової порожнини при синдромі П'єра Робена з патологією інших органів і систем. Найбільш частими є аномалії слухового апарату (75% випадків) із втратою слуху в 60% хворих [5, 24].

Також описані вроджена катаракта, міопія, вади серця, сечостатевої системи, аномалії розвитку груднини та хребта, полідактилія і вроджена відсутність кінцівок [17, 24]. Аномалії центральної нервової системи мають місце в 50% випадків у пацієнтів із синдромом П'єра Робена, зокрема, затримка розвитку психіки і мовлення, рухові порушення, мікроцефалія, гідроцефалія. Частими також є епілептичні напади. Розумова відсталість має місце приблизно у 20% хворих [16, 18].

З огляду на вищенаведене, однією з найбільш актуальних проблем є своєчасна пренатальна діагностика. Слід зазначити, що візуалізація структур обличчя з виявленням аномалій розвитку стає можливою з 11–13 тижнів вагітності. У цьому зв'язку слід акцентувати увагу на тому, що мікрогнатія є важливим маркером різних генетичних синдромів із наявністю чи відсутністю хромосомних аномалій. Діагноз синдрому П'єра Робена може бути встановлений пренатально, а метод ультразвукової діагностики є інформативним щодо виявлення даної патології. Слід відзначити для пренатальної оцінки нижньої щелепи певні індекси вимірювання нижньої щелепи та кута нижньої щелепи. Також відзначено й поєднання гіпоплазії нижньої щелепи з багатоводдям (може бути обумовлене порушенням ковтання у плода внаслідок глосоптозу [2, 10, 11, 13, 21]). Після народження ця аномалія діагностується в перший день життя на підставі даних пренатальної ультразвукової діагностики та клінічної картини. Залежно від ступеня тяжкості синдрому може різко порушуватися дихання, що пов'язано із западанням язика, можливі часті випадки апное. У таких випадках дитина неспокійна, присутній виражений ціаноз шкірних покривів. Через порушення акту ковтання під час годування дитини може наступити задуха. Респіраторні порушення ускладнюють годування дитини. При годуванні може виникнути обструкція дихальних шляхів. Дитина намагається компенсувати обструкцію плачем і підвищенням фізичної активності, що призводить до порушення акту смокання і збільшення енергетичних витрат. Це, своєю чергою, без лікувальної корекції спричиняє виснаження організму, поліорганну патологію і навіть смерть [2, 19, 20].

Тому в лікуванні дітей із синдромом П'єра Робена необхідно усунути обструкцію верхніх дихальних шляхів і розщілини м'якого піднебіння, відкоригувати годування. Протягом усього періоду раннього дитинства пацієнти мають регулярно спостерігатися отоларингологом, офтальмологом, неврологом, логопедом і ортодонтом. Підходи до лікування включають консервативні та хірургічні методи. Необхідним є обов'язкове укладання дітей на живіт. Також застосовується інтраназальний



**Рис. 1.** Нижня щелепа гіпоплазована (а — мікрогнатія). Глосоптоз: б — коріння язика, с — кінчик язика

зонд у верхні дихальні шляхи. Хірургічне лікування складається в тимчасовій глосопексії — підтягування язика вперед із фіксацією до нижньої губи, а у вкрай тяжких випадках — і трахеостомії. Слід зазначити, що усунення розщілини м'якого піднебіння слід проводити до становлення мови, тому необхідно виконувати операції дітям у віці 6–19 місяців залежно від ступеня дихальної обструкції [4, 7, 8, 17, 23].

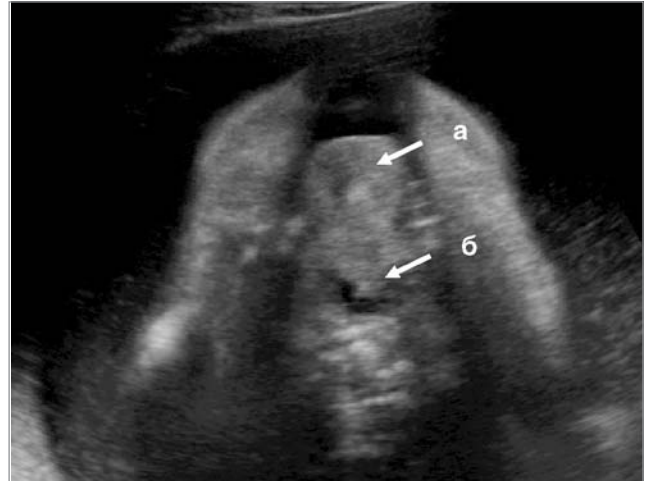
*Клінічний випадок 1*

Вагітна Б., 25 років, одноразово обстежена у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» в терміні 35–36 тижнів.

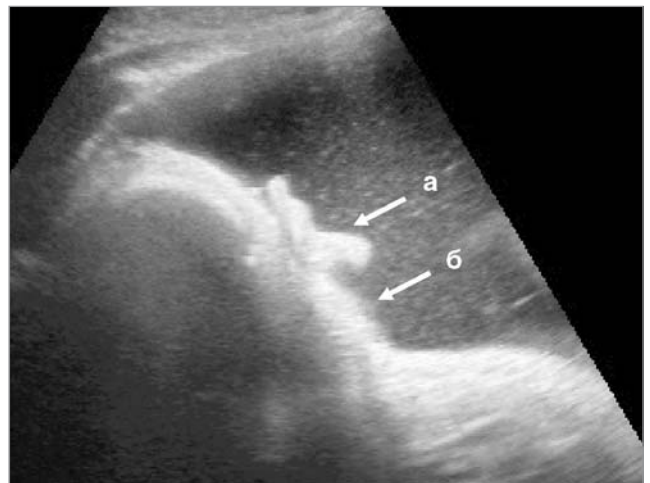
Експертне ультразвукове дослідження. Обмежена чітка візуалізація внутрішніх органів плода у зв'язку зі значним багатоводдям. Біометрія плода свідчить про відставання розмірів від терміну вагітності. Голівка плода знаходиться внизу, але під час огляду змінює локалізацію. Бокові шлуночки мозку розширені до 17 мм (вентрикуломегалія). Пренатально виявлені специфічні ознаки, наведені на рисунках 1–8: Нижня щелепа (рис. 1) гіпоплазована (мікрогнатія). Низько розташовані вуха, коротка шия (рис. 2). Високе піднебіння з підозрою на дефект (рис. 3). Рот відкритий, язик зміщений до задньої стінки глотки і вгору до піднебіння (глосоптоз), чергування западання та просування язика до межі верхньої щелепи/губи (рис. 4). Шлунок, незважаючи на багатоводдя, спочатку значно зменшений (рис. 5), майже не візуалізується (мікрогастрія), але потім збільшений (рис. 6) до 29x11 мм, що належить не від патології стравоходу, а від порушення ковтання та його затримки, пов'язаної з локалізацією язика плода. Виявлені серії клонічних судом (рис. 7, 8) за участю кистей рук (пальці затиснуті в кулаки, під час огляду не розтискались). Проведений відеозапис кількох серій клонічних судом у плода. Кількість амніотичної рідини критично збільшена, у водах — велика кількість ехопозитивної суміші, амніотичний індекс (АІ) — 386 мм. Плацента розташована по передній стінці матки, II–III ст. зрілості.

На основі даних ультразвукових досліджень встановлено консиліумом такий пренатальний діагноз: Перша вагітність 35–36 тижнів. Синдром затримки розвитку плода I ст. Синдром П'єра Робена в плода. Вентрикуломегалія. Мікрогнатія. Високе піднебіння. Порушення ковтання у плода внаслідок западання язика (глосоптоз). Пренатальні клонічні судом. Значне багатоводдя.

Пологи проведені відповідно до акушерської ситуації.



**Рис. 4.** Короткий язик (а) зміщений назад та до піднебіння (глосоптоз); б — язичок (uvula)



**Рис. 2.** Низько розташовані вуха (а), коротка шия (б)



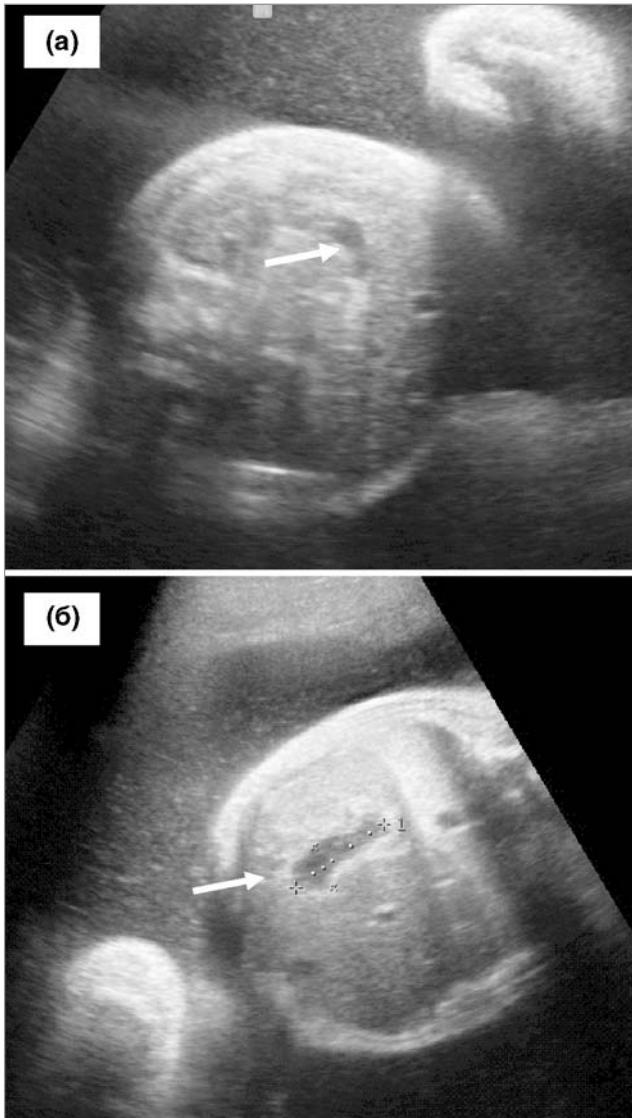
**Рис. 3.** Високе піднебіння

Малюк народився з масою 2940 г, на зріст 49 см, з порушенням дихання і ковтання. Увесь час перебував на штучній вентиляції легенів, не приймав самостійно їжу, помер через 15 діб.

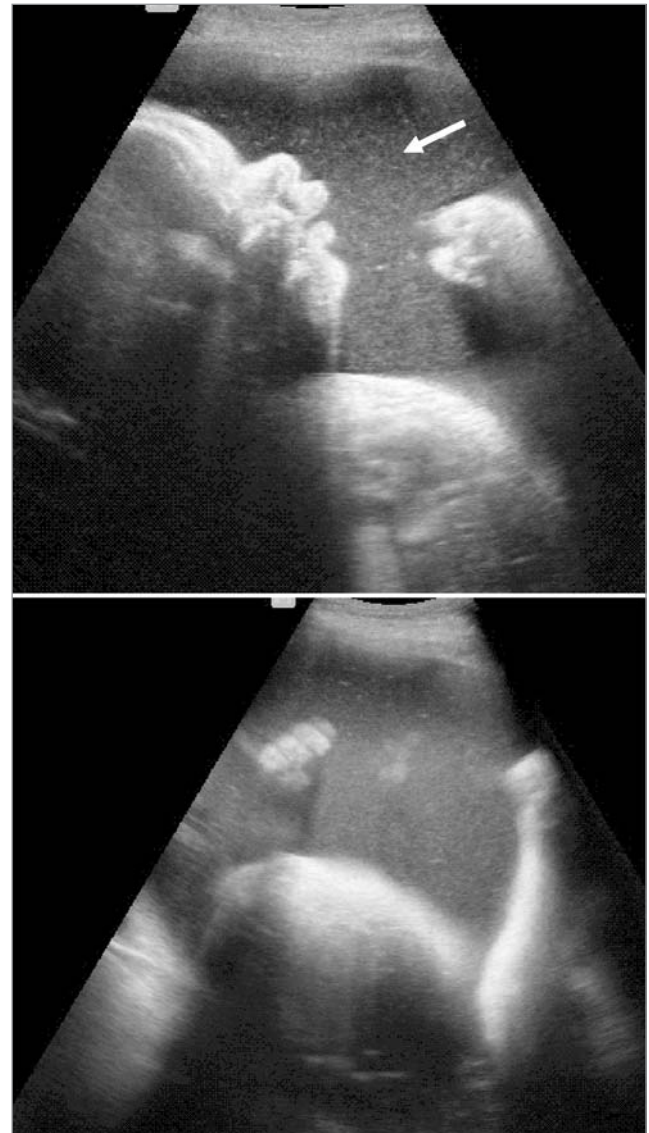
*Клінічний випадок 2*

Пацієнт М., 2 роки, із синдромом П'єра Робена в поєднанні з множинними вродженими вадами центральної нервової системи, госпіталізований у клініку дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології





**Рис. 5.** Шлунок на початку обстеження значно зменшений (а), але потім збільшений до 29x11 мм (б), що залежить від порушення ковтання унаслідок глосптозу



**Рис. 6.** Плід під час клонічних судом. Значне багатоводдя

НАМН України» з приводу вроджених вад розвитку головного мозку — гемімегаленцефалії, лісенцефалії, мозочкової лівобічної дисплазії, гіпоплазії мозолястого тіла, симптоматичної епілепсії, спастичного тетрапарезу, вираженої затримки психомоторного розвитку. Епілептичні напади — 5–6 разів на тиждень, переважно в разі засипання або прокидання. Характер нападів — асиметричні тонічні з напруженням нижніх кінцівок, витягнутою правою рукою і зігнутою лівою з подальшими клонічними посмикуваннями правих кінцівок (тривалістю до хвилини, до 12–15 разів на день). Очні яблука відведені у лівий бік.

Анамнез. Дитина від першої вагітності, перших пологів. Під час вагітності: токсикоз першої половини. Обстеження на інфекції TORCH-комплексу: результати негативні. При проведенні ультразвукового дослідження в терміні 22–23 і 26–27 тижнів відзначено багатоводдя, «асиметрія у розвитку півкуль мозку плода за рахунок збільшення в розмірах лівої півкулі, розширення бокового шлуночка зліва до 16,8 мм, ліва півкуля мозочка більша за розмірами правої півкулі, форма голівки плода неправильної форми». У 34 тижні вагітності проведено магнітно-резонансну

томографію (МРТ) малого тазу матері з висновком: МРТ-ознаки гемімегаленцефалії плода зліва. Родорозрішення проведено в терміні 40 тижнів вагітності шляхом операції кесаревого розтину. Маса при народженні — 4100 г, довжина тіла — 56 см, обвід голови — 33 см. Закричав на 3–4-й хвилині, проводилися реанімаційні заходи з подальшим перебуванням у реанімаційному відділенні протягом тижня, потім у відділенні патології новонароджених у лікарні за місцем проживання. Епілептичні напади і затримка в розвитку з народження. Серед епілептичних нападів — правобічні геміконвульсивні напади, з чотирьох місяців — асиметричні тонічні спазми, після року — генералізовані тоніко-клонічні напади і ритмічні відведення очних яблук у лівий бік. Періодично — статусний перебіг, збільшення частоти нападів на фоні інфекції та гіпертермії. Перед госпіталізацією до відділення характер нападів — у вигляді асиметричних тонічних із подальшими клонічними посмикуваннями правих кінцівок і у вигляді відведення очних яблук у лівий бік. Із протисудомних препаратів на момент госпіталізації — фенобарбітал (0,01 г тричі на добу) і депакін (35 мг/кг маси тіла на добу).



Неврологічний статус. Обвід голови — 57 см, асиметрія обличчя, ознаки синдрому П'єра Робена (гіпоплазія нижньої щелепи глосоптоз, розщілина верхнього піднебіння, висока готичне піднебіння). За предметом не стежить. Очні щілини, S D. Парез n. oculomotorius лівого ока. Тонус у кінцівках підвищений, більше зліва. Сухожилкові рефлекс, D<S, спастичні. Черевні рефлекс живі. Двобічний синдром Бабинського. Опори немає. Не сидить, не перегортається. Предмети в руки не бере. Інструкції не виконує. Слів і звуконаслідування немає. Емоції виражає криком, плачем, усмішкою. Виражена затримка психоемоційного і стато-кінетичного розвитку.

Консультація офтальмолога. Очні щілини, S D, оптичні середовища прозорі, диски зорових нервів бліді, межі чіткі, різко звужені судини. Діагноз: субатрофія зорових нервів обох очей, парез n. oculomotorius лівого ока.

Цитогенетичне дослідження (матеріал для дослідження — периферична кров): нормальний чоловічий каріотип (46, XY).

Електроенцефалографія (ЕЕГ). На фоновій ЕЕГ домінує високовольтна тета-активність, альфа-активність зі згладженими зональними відмінностями. Білатерально-синхронні спалахи високовольтної повільнохвильової активності з акцентом у лівій скронево-тім'яній ділянці. Виражена дисфункція мезенцефально-стовбурових структур.

Магнітно-резонансна томографія. На серії МР-томограм головного мозку — нерівномірне збільшення розмірів півкуль великого мозку і мозочка ліворуч. У лобній ітім'яній ділянках лівої півкулі великого мозку — згладженість рельєфу борозен; кора нерівномірно потовщена. Мозолясте тіло в передніх відділах потовщене, в задніх — різко витончене. Гіпертрофована чотиригорбикова пластинка. У білій речовині півкуль великого мозку — підвищення інтенсивності МР сигналу на T2 ЗЗ, обумовлене недосконалою мієлінізацією. Базальні ядра ліворуч не диференційовані. Калібр мозкових артерій зліва збільшений порівняно з правими. Нерівномірно потовщена кора лівої півкулі мозочка. МР-сигнал від білої речовини лівої півкулі мозочка на T2 ЗЗ нерівномірно гіперінтенсивний. Диференціація — біло-сіра речовина в лівих півкулях великого мозку і мозочка порушена. Правий боковий, III і IV шлуночки деформовані. Потилічна доля півкулі великого мозку і задні відділи півкулі мозочка ліворуч поширені в правий бік за середню лінію до 1,8 см. Зорові нерви, хіазма, гіпофіз, стовбурові відділи мозку — без особливостей. Розширені підпаутинні простори над півкулями великого мозку. Визначена асиметрія розмірів лицьового черепа за рахунок збільшення розмірів верхньої щелепи ліворуч, значного збільшення об'єму підшкірної жирової клітковини в лівій ділянці щоки. Розщілина верхнього піднебіння і зменшення розмірів нижньої щелепи, зміщення кореня язика в задній бік (глосоптоз).

Висновок: МРТ-ознаки поєднаної конгенітальної мальформації: гемімегаленцефалії, лісенцефалії, мозочкової дисплазії ліворуч, агенезії мозолистого тіла, аномалії розвитку лицьового черепа і м'яких тканин обличчя ліворуч, синдрому П'єра Робена.

Нижче на рис. 9 наведено кілька МР-томограм даного пацієнта, які відображають патологічні зміни (корональна, аксіальна, сагітальна проекції).

У процесі лікування (нейропротекторна, антисудомна, метаболічна терапія) проведена корекція антисудомної терапії з відміною фенобарбіталу, зменшенням дози депакіну до 300 мг на добу і призначенням топірамату за схемою шляхом поступової титрації до 5 мг/кг маси тіла на добу. Відзначено зниження частоти епілептичних нападів до 2–3 разів на місяць, дитина стала більш спокійною, поліпшився сон.

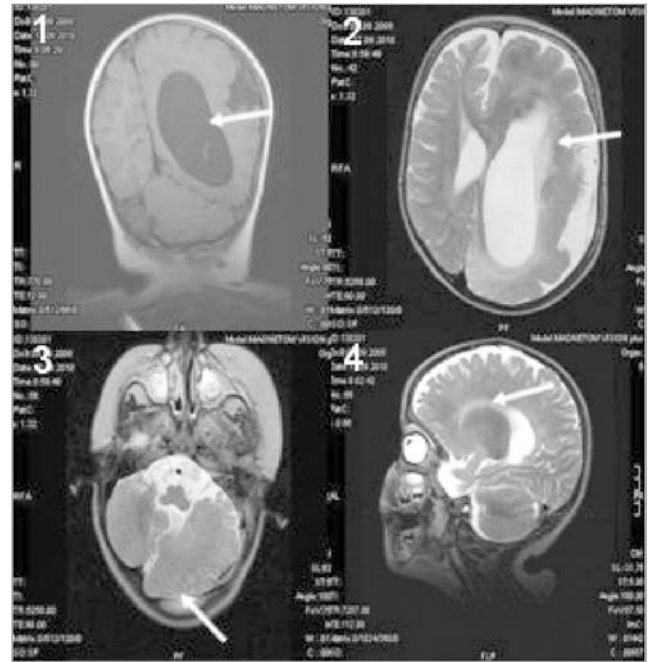


Рис. 9. МРТ-ознаки поєднаної конгенітальної мальформації: лівобічна гемімегаленцефалія (1-корональна проекція, стрілка, 2-аксіальна проекція, стрілка), лісенцефалія (2-аксіальна проекція, стрілка), мозочкова дисплазія ліворуч (3-аксіальна проекція, стрілка), гіпогенезія мозолистого тіла (4-сагітальна проекція, стрілка)

Таким чином, у даному випадку в дитини виявлено синдром П'єра Робена в поєднанні з множинними структурними аномаліями центральної нервової системи у вигляді гемімегаленцефалії, лісенцефалії, мозочкової дисплазії ліворуч, агенезії мозолистого тіла, аномалій розвитку лицьового черепа і м'яких тканин обличчя зліва. У доступних літературних джерелах немає опису синдрому П'єра Робена в поєднанні з такими множинними структурними аномаліями центральної нервової системи. Характерними особливостями даного випадку є ранній початок епілептичних нападів, їх частий поліморфний характер, геміпарез і виражена затримка психоемоційного та мовного розвитку. Проведена терапія в даному випадку дала позитивний ефект у вигляді зниження частоти епілептичних нападів. У разі виявлення мікронатії (пренатально або в новонародженій дитині) слід пам'ятати про синдром П'єра Робена з подальшим ретельним обстеженням для виключення інших поєднаних аномалій розвитку і наданням своєчасної медичної допомоги.

### Висновки

Синдром П'єра Робена може бути як ізольованим, так і виявленням генетичних аномалій, зокрема, описаний майже при 300 синдромах. Успадкування відбувається за аутосомно-домінантним і аутосомно-рецесивним типами. Пренатальна діагностика цієї патології потребує високої кваліфікації та уваги, частіше визначається в третьому триместрі вагітності. Специфічними як пренатальними, так і постнатальними ознаками є: мікронатія, високе піднебіння / дефект піднебіння, зміщення язика до задньої стінки глотки і вгору до піднебіння (глосоптоз), вроджені вади центральної нервової системи, клонічні судоми. У пренатальному періоді необхідно звертати увагу на маленькі розміри шлунка при значному багатоводді та диференціювати порушення ковтання, пов'язане з локалі-

зацією язика плода (глосоптоз), від атрезії стравоходу. Особливо небезпечними проявами в плода вважаються вроджені вади центральної нервової системи, які часто прово-

кують появу судом, і виражений глосоптоз, що унеможливило нормальне дихання й ковтання в новонародженого. У тяжких випадках це призводить до летальних наслідків.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Тактика ведения новорожденных с синдромом Пьера Робена / Е.В. Мельникова, М.Г. Карачунский, Г.В. Тамазян [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2008. — Т. 3, № 5. — С. 36—37.
2. Bronshtein M. Ultrasonographic diagnosis of glossoptosis in fetuses with Pierre Robin sequence in early and mid pregnancy / M. Bronshtein, S. Blazer, Y. Zalel, E.Z. Zimmer // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 193. — P. 1561—1564.
3. Diagnosis and treatment Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature / A.P. van den Elzen, B.A. Semmerkrot, E.M. Bongers [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2001. — Vol. 160. — P. 47—53.
4. Feeding and mandibular distraction osteogenesis in children with Pierre Robin sequence: A case series of functional outcomes / P. Hong, M.K. Brake, J.P. Cavanagh [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2012. — Vol. 76 (3). — P. 414—418.
5. Gruen P.M. Anomalies of the ear in the Pierre Robin triad / P.M. Gruen, A. Carranza, C.S. Karmody // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2005. — Vol. 114 (8). — P. 605—613.
6. Holder-Espinasse M. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases / M. Holder-Espinasse, V. Abadie, V. Cormier-Daire // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 139. — P. 588—590.
7. Hong P. A clinical narrative review of mandibular distraction osteogenesis in neonates with Pierre Robin sequence / P. Hong // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2011. — Vol. 75 (8). — P. 985—991.
8. Kam K. Surgical versus nonsurgical interventions to relieve upper airway obstruction in children with Pierre Robin sequence / K. Kam, M. McKay, J. MacLean // Can. Respir. J. — 2015. — Vol. 22 (3). — P. 171—175.
9. Lidsky M.E. Resolving feeding difficulties with early airway intervention in Pierre Robin Sequence / M.E. Lidsky, T.A. Lander, J.D. Sidman // Laryngoscope. — 2008. — Vol. 118 (1). — P. 120—123.
10. Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the Jaw Index / D. Paladini, T. Morra, A. Teodoro [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 93. — P. 382—386.
11. Paladini D. Fetal micrognathia: almost always anominous finding / D. Paladini // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 35. — P. 377—384.
12. Pierre Robin sequence: Management of respiratory and feeding complications during the first year of life in a tertiary referral centre / M. Rathe, M. Rayyan, J. Schoenaers [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2015. — Vol. 79 (8). — P. 1206—1212.
13. Pilu G. The prenatal diagnosis of Robin anomaly / G. Pilu, R. Romero, E.A. Reece // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 154. — P. 630—632.
14. Prenatal diagnosis of Pierre-Robin sequence as part of Stickler syndrome / M. Soulier, S. Sigaudy, C. Chau, N. Philip // Prenat. Diagn. — 2002. — Vol. 22 (7). — P. 567—568.
15. Printzlau A. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study / A. Printzlau, M. Andersen // Cleft Palate Craniofac J. — 2004. — Vol. 41 (1). — P. 47—52.
16. Robin sequence: a retrospective review of 115 patients / A.K. Evans, R. Rahbar, G.F. Rogers [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2006. — Vol. 70 (6). — P. 973—980.
17. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan / K.N. Evans, K.C. Sie, R.A. Hopper [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127. — P. 936—948.
18. Robin sequence: mortality, causes of death, and clinical outcomes / M.A. Costa, M.M. Tu, K.P. Murage [et al.] // Plast Reconstr. Surg. — 2014. — Vol. 134 (4). — P. 738—745.
19. Smith M.C. Prognosis of airway obstruction and feeding difficulty in the Robin sequence / M.C. Smith, C.W. Senders // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2006. — Vol. 70 (2). — P. 319—324.
20. Teoh M. First-trimester diagnosis of micrognathia as a presentation of Pierre Robin syndrome / M. Teoh, S. Meagher // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 21 (6). — P. 616—618.
21. The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia / D. Rotten, J.M. Levailant, H. Martinez [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 19. — P. 122—130.
22. The genetic basis of the Pierre Robin Sequence / L.P. Jakobsen, M.A. Knudsen, J. Lespinasse [et al.] // Cleft Palate Craniofac J. — 2006. — Vol. 43 (2). — P. 155—159.
23. Tibesar R.J. Mandibular distraction osteogenesis to relieve Pierre Robin airway obstruction / R.J. Tibesar, D.L. Price, E.J. Moore // Am. J. Otolaryngol. — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 436—439.
24. Wagener S. Management of infants with Pierre Robin sequence / S. Wagener, S.S. Rayatt, A.J. Tatman // Cleft Palate Craniofac J. — 2003. — Vol. 40 (2). — P. 180—185.

**Унікальний випадок пренатальної діагностики синдрому П'єра Робена з клоніческими судомогами у плода. Клініческі аспекти**

**І.Ю. Гордієнко, Т.В. Авраменко, А.А. Шевченко, Е.Н. Тарапурова, А.А. Гребиниченко**

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

В роботі приведені основні свідчення о синдроме П'єра Робена як рідкої генетичної патології з освітленням специфічних діагностических і клініческих аспектів. Обоснована необхідність своєчасної пренатальної і постнатальної діагностики для оцінки тяжесті стану плода, новонародженого і ребенка з вероятністю наступуючого адекватного лічення. Описані два клініческих випадки: плода з синдромом П'єра Робена і пренатальними клоніческими судомогами, а також пацієнта в візасте двох літ з синдромом П'єра Робена і множетвенними структурними аномаліями центральної нервної системи. Определені особливо опасні проявленія патології, котрі приводять к летальним ісходам.

**Ключевые слова:** синдром П'єра Робена, пренатальна діагностика, клініческа діагностика, рисунки, лічення, діти.

**The unique case of prenatal diagnostics of Pierre Robin syndrome of the fetus with clonic cramps. Clinical aspects**

**I.Yu. Gordienko, T.V. Avramenko, A.A. Shevchenko, O.M. Tarapurova, G.O. Grebinihenko**

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

The paper presents basic information about Pierre Robin syndrome as rare genetic pathology with a focus on the specific diagnostic and clinical aspects. It was grounded the necessity of the timely prenatal and postnatal diagnosis for the evaluation of wellbeing of fetus, newborn and child and possibility for subsequent adequate treatment. There were described two clinical cases: prenatal diagnostics of Pierre Robin syndrome in the fetus with clonic cramps, and case of Pierre Robin syndrome and multiple anomalies of central nervous system in two years old patient. Especially dangerous displays are certain pathologies that result in fatal outcomes.

**Key words:** Pierre Robin syndrome, prenatal diagnostics, clinical diagnostics, pictures, treatment, children.

**Сведения об авторах:**

**Гордієнко Ірина Юрєвна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням медицини плода ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8.  
**Авраменко Татяна Васильєвна** — д.мед.н, проф., зав. відділенням метаболіческих порушень і патології плода ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8.  
**Шевченко Александр Анатолиевич** — канд.мед.н., ст. н. сотр. відділення психоневрології для дітей с перинатальною патологією і орфанними захворюваннями ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. Майбороди, 8, тел. (044) 483-62-24.  
**Тарапурова Елена Николаевна** — к.мед.н., вед. н. с. відділення медицини плода ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. Майбороди, 8.  
**Гребиниченко Анна Александровна** — к.мед.н., ст. н. с. відділення медицини плода ГУ «ІПАГ НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. Майбороди, 8.  
 Стаття поступила в редакцію 4.03.2016 г.

УДК 616.33-089:616-053.1+616-053.31-073.4-8

**О.К. Слепов<sup>1</sup>, І.Ю. Гордієнко<sup>1</sup>, В.Л. Весельський<sup>2</sup>, О.М. Тарапурова<sup>1</sup>,  
Г.О. Гребініченко<sup>1</sup>, В.П. Сорока<sup>1</sup>, О.П. Пономаренко<sup>1</sup>, А.В. Величко<sup>1</sup>**

## Перинатальна діагностика гастрошизису у плодів та новонароджених дітей

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна  
<sup>2</sup>Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):73-80;doi 10.15574/PP.2016.65.73

**Мета** — розробити і удосконалити характер та об'єм пренатальної і ранньої постнатальної діагностики гастрошизису у плодів і новонароджених дітей.

**Пацієнти та методи.** В ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» за 2006–2015 рр. пренатально обстежено 43 плоди з гастрошизисом. Під час пренатального обстеження плода з гастрошизисом, крім спеціалістів УЗД, обов'язково був присутній дитячий хірург.

**Результати.** У 100% оперованих новонароджених дітей з гастрошизисом діагноз установлено пренатально. Частота ранньої пренатальної діагностики гастрошизису (до 22 тижнів гестації) — 43,6%, що потребує подальшого удосконалення.

**Висновки.** Основними критеріями пренатальної діагностики гастрошизису в плода є: локалізація і величина наскрізного дефекту передньої черевної стінки, характер евентрованих органів, їх стан та об'єм; об'єм черевної порожнини і ступінь вісцероабдомінальної диспропорції; виявлення асоційованих вад розвитку та захворювань; кількість навколплідних вод; цитогенетичне дослідження з визначенням каріотипу плода. Алгоритм постнатальної діагностики гастрошизису та асоційованих вад розвитку і захворювань у новонароджених включає: УЗД органів черевної порожнини і заочеревинного простору; ехокардіографію і нейросонографію; оглядову рентгенографію органів грудної клітки і черевної порожнини, пасаж контрасту по шлунково-кишковому тракту, тригографію — при підозрі на кишкову непрохідність; консультацію невролога, а за необхідності — й інших спеціалістів.

**Ключові слова:** новонароджені діти, гастрошизис, пренатальна діагностика, постнатальна діагностика.

### Вступ

Гастрошизис (ГШ) — одна з найтяжчих вад у новонароджених, яка характеризується природженою евентрацією органів черевної порожнини за межі передньої черевної стінки (ПЧС) в амніотичну рідину через наскрізний дефект ПЧС. Дефект прилягає до нормальної, незміненої пуповини, як правило, справа від пупка, пупкове кільце розщеплене, евентровані органи не прикриті ембріональними оболонками або їх залишками [3, 7, 13, 28]. Частота ГШ на сьогодні досить висока і становить 0,31–4,72 випадку на 10 000 новонароджених та має тенденцію до зростання в усьому світі [15, 18, 29].

Смертність при ГШ залишається високою і коливається в широких межах від 4% до 100% залежно від регіону [1, 2, 5, 13, 14, 23, 28]. Мертвонароджуваність при ГШ сягає 10% [13]. Загибель плода частіше відбувається наприкінці третього триместру вагітності [25] і може бути обумовлена внутрішньоутробним заворотом середньої кишки, гострим порушенням пуповинного кровообігу через компресію евентрованим кишечником, загальною цитокін-опосередкованою запальною реакцією, патологією об'єму амніотичної рідини (50% мертвонароджених пов'язано з маловоддям, 16,7% — з багатоводдям) [9, 16, 23].

Раннє пренатальне виявлення вад розвитку в плода, у тому числі ГШ, є одним із пріоритетних завдань перинатології [4]. За останні кілька десятиліть перинатальна діагностика ГШ значно поліпшилася, введені відповідні перинатальні консультування [11, 18]. Дослідження, проведені за останні 5 років, засвідчили, що ГШ пренатально виявляється у 79–97% випадків [18, 24]. У країнах Африканського континенту, натомість, ГШ пренатально діагностується лише в 10–12% випадках серед усіх новонароджених із цією вадою, а серед пренатально обстежених матерів за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) діагноз ГШ установлюється лише в 50% випадків [28].

Переважає більшість дослідників вважає, що пренатальна діагностика дає змогу вчасно виявити ваду, допологів направити жінку до перинатального центру, бажано сумісно з відділенням дитячої хірургії залучити багатопрофільну групу спеціалістів: акушерів-гінекологів, генетиків,

неонатологів і дитячих хірургів — для визначення тактики ведення вагітності, терміну та способу родорозршення та ранньої корекції аномалії, яка явно впливає на виживання новонароджених із ГШ [11, 28].

Ембріогенез ГШ формується на ранніх термінах гестації: між 3 і 5-м тижнем внутрішньоутробного розвитку [27].

Більшість випадків ГШ на сьогодні діагностується при планових пренатальних УЗД. Причому за допомогою сучасних високочутливих апаратів УЗД можна виявити ГШ вже на 10-му тижні гестації [20]. Проте для кращої достовірності остаточний діагноз ГШ має бути відкладений до 14-го тижня гестації, тому що фізіологічна вентральна грижа зникає до кінця 11-го тижня гестації [12].

При пренатальному УЗД визначається декілька округлих, товстостінних, анехогенних трубчастих структур, які знаходяться поза межами ПЧС і не вкриті оболонками [8]. При цьому в плодів із ГШ у 60% випадків спостерігається недоношеність, часто виявляється затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) із наявністю помірного або значного маловоддя, а також у 10–31% — асоційовані вади розвитку (атрезії кишечника, крипторхізм тощо) [10, 20, 21]. За даними Kronfli R et al. (2010) атрезія кишечника пренатально діагностується у 87% випадків. Деякі дослідники підкреслюють роль пренатальної і постнатальної ехокардіографії, оскільки, за їх даними, серцеві аномалії зустрічаються в 15% випадків при ГШ [6].

Багатоцентрове пренатальне УЗД 2023 плодів, проведене у країнах Європи (Англії, Франції, Нідерландах, Швейцарії, Італії), виявило основні фактори ризику щодо виникнення постнатальних ускладнень ГШ, які впливають на прогноз цієї вади розвитку. До таких факторів ризику віднесено: внутрішньочеревне розширення кишечника, багатоводдя і розширення шлунка [22].

Плід із ГШ потребує ретельного пренатального спостереження в умовах перинатального центру [13]. Кількість і час пренатального обстеження плода з ГШ дискутується. Деякі автори вважають, що пренатальне УЗД — моніторинг плода слід проводити кожні 2 тижні, з моменту встановлення діагнозу [10], з 28-го тижня гестації [26] або з 32-го тижня [23].

Щодо різних аспектів антенатальної діагностики ГШ у плода, висвітлених вище, у сучасній літературі немає повідомлень про пренатальне визначення ступеня відповідності об'єму евентрованих в амніотичну рідину органів черевної порожнини до об'єму власне черевної порожнини плода, тобто ступеня вісцероабдомінальної диспропорції (ВАД). Остання відіграє вирішальну роль при розробці хірургічної тактики в ранньому неонатальному періоді. Тому, на нашу думку, надзвичайно важливо проводити подальші дослідження в цьому напрямку. Крім того, важливим моментом залишається характер і об'єм постнатальної діагностики в новонароджених із ГШ.

**Мета** роботи — розробити і удосконалити характер та об'єм пренатальної і ранньої постнатальної діагностики гастрошизису у плодів і новонароджених дітей.

**Матеріали та методи дослідження**

В ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (далі — ІПАГ) за період 2006–2015 рр. пренатально обстежено 43 плоди з ГШ. В усіх новонароджених цей діагноз підтверджено постнатально, у ранньому, неонатальному періоді. Усім новонародженим проведено хірургічну корекцію вади. Під час пренатального обстеження плода з ГШ, крім спеціалістів УЗД відділення медицини плода ІПАГ, обов'язково був присутній дитячий хірург.

Визначено такі критерії пренатальної діагностики ГШ у плодів: стать, гестаційний вік на момент встановлення

діагнозу, величину наскрізного дефекту ПЧС, характер евентрованих органів та їх об'єм, характеристику просвіту та товщини стінки евентрованого кишкового тракту, кількість навколоплідних вод, наявність асоційованих вад розвитку та патологічних станів, інвазивне визначення каріотипу плода. Із січня 2011 р. нами вперше розроблено і впроваджено пренатальне визначення ступеня за допомогою УЗД плода наявності і ступеня ВАД як одного з головних критеріїв тяжкості перебігу ГШ, який впливає на тактику постнатальної хірургічної корекції вади. Наявність і ступінь ВАД визначено як відношення об'єму черевної порожнини (без об'єму паренхіматозних органів) до об'єму евентрованих органів.

З метою постнатального дослідження використано: ехокардіографію, нейросонографію, УЗД органів черевної порожнини і заочеревинного простору, оглядову рентгенографію органів черевної порожнини і грудної клітки, пасаж рентген-контрастної речовини по шлунково-кишковому тракту (ШКТ), іригографію, консультації спеціалістів (невролога, педіатра, а за необхідності — й інших).

**Результати дослідження та їх обговорення**

У таблиці продемонстровано основні критерії пренатальної діагностики ГШ та супутньої патології у 43 плодів.

Раннє пренатальне обстеження (до 22 тижнів гестації) виконано у 17 (43,6%) плодів з ГШ, а пізнє (після 22 тижнів гестації) — у 56,4% (n=22).

Таблиця

**Основні критерії пренатальної діагностики гастрошизису у 43 плодів**

№	Гестаційний вік плода на момент ПД (т)	Розміри дефекту ПЧС (мм)	Характер евентрованих органів та їх об'єм (мм <sup>3</sup> )	Стан евентрованих органів	Об'єм черевної порожнини (мм <sup>3</sup> )	Індекс ВАД	Кількість навколоплідних вод	Асоційовані вади і захворювання	Дослідження каріотипу плода	Маса тіла і гестаційний вік при народженні	Наслідки лікування
1										2700 г (41 т)	Вжив
2	34	24	Тонка і товста кишка (конгломерат) (75852)	Петлі ущільнені	-	-	Маловоддя	• ПБС-ДМШП, • пієлоектазія двобічна, • ФПН, • в/у інфікування	Пізнє звернення	2900 г (35-36 т)	Вжив
3										2240 г (37 т)	Помер
4	36-37, 37-38	30	Тонка і товста кишка (конгломерат) (93280)	Петлі розширені	-	-	Маловоддя	ЗВУР (асим.)	Кордоцентез, 37-38 т (норма)	2500 г (38 т)	Вжив
5	20-21, 30, 34-35	25	Тонка і товста кишка (конгломерат) (55552)	Петлі ущільнені	-	-	Нормоводдя	-	Відмова батьків	2360 г (37 т)	Вжив
6	17-18, 19, 34-35	30	Тонка і товста кишка (107520)	Без змін	-	-	Маловоддя	-	Біоптат плаценти, 19 т (норма)	2560 г (37 т)	Вжив
7	34-35	26,5	Тонка і товста кишка (191216)	Без змін	-	-	Нормоводдя	в/у інфікування	пуповинна кров, кордоцентез, 34 т (норма)	2320 г (35 т)	Вжив
8	24, 32-33, 36-37	27,5	Тонка і товста кишка (190808)	Без змін	-	-	Багатоводдя	-	Кордоцентез, 36-37 т. (норма)	3700 г (38 т)	Вжив
9	38	35	Тонка і товста кишка	Без змін	-	-	Нормоводдя	• ЗВУР II-III (сим.) • ФПН, • хромосомна патологія	Пізнє звернення	2340 г (38 т)	Вжив
10	34-35	20	Тонка і товста кишка (85860)	Петлі розширені	-	-	Нормоводдя	-	Пізнє звернення	3400 г (38 т)	Вжив



№	Гестаційний вік плода на момент ПД (т)	Розміри дефекту ПЧС (мм)	Характер евентрованих органів та їх об'єм (мм <sup>3</sup> )	Стан евентрованих органів	Об'єм черевної порожнини (мм <sup>3</sup> )	Індекс ВАД	Кількість навколплідних вод	Асоційовані вади і захворювання	Дослідження кариотипу плода	Маса тіла і гестаційний вік при народженні	Наслідки лікування
11	28-29, 31-32, 32	28	Тонка і товста кишка	Петлі ущільнені і розширені (376216)	-	-	Нормоводдя	-	Відмова батьків	2590 г (32 т)	Помер
12	-	-	Тонка і товста кишка (419175)	Петлі ущільнені і розширені	-	-	Нормоводдя	-	-	2600 г (37 т)	Вжив
13	35-36	18,5	Тонка і товста кишка	Петлі розширені	-	-	Нормоводдя	-	Пізнє звернення	3280 г (39 т)	Вжив
14	20, 34-35, 36-37	18,5	Тонка і товста кишка (110400)	Без змін	-	-	Нормоводдя	-	Кордоцентез, 34-35 (норма)	2070 г (36 т)	Вжив
15	15-16, 17, 33, 36	33,5	Тонка і товста кишка	Петлі ущільнені і розширені	-	-	Багатоводдя	-	Біопсія плаценти, 17 т (норма)	4020 г (38 т)	Вжив
16	34	24	Тонка і товста кишка (331080)	Петлі ущільнені і розширені	-	-	Нормоводдя	Кишкова непрохідність	Пізнє звернення	2480 г (38 т)	Помер
17	31-32, 33	24	Тонка і товста кишка (158400)	Петлі ущільнені	-	-	Маловоддя	-	Кордоцентез, + біопсія плаценти, 31-32 т (норма)	2450 г (38 т)	Помер
18	36-37	28	Тонка і товста кишка (643416)	Петлі ущільнені	-	-	Багатоводдя	Кишкова непрохідність	Пізнє звернення	2400 г (37 т)	Вжив
19	28-29, 34-35	27	Тонка і товста кишка (36950)	Петлі ущільнені	41540	1,12	Багатоводдя	Кишкова непрохідність	Пуповинна кров (трансабдомінальний кордоцентез), 28-29 т (норма)	2320 г (38 т)	Помер
20	23, 24-25	14	Тонка і товста кишка	Петлі розширені з рівнем рідини, ущільнені	-	-	Нормоводдя	Кишкова непрохідність	Кордоцентез, 24-25 т (норма)	2140 г (33 т)	Помер
21	27, 36	24,5	Тонка і товста кишка (338148)	Петлі ущільнені	216414,7	0,64	Маловоддя	-	Відмова батьків	2100 г (36 т)	Вжив
22	17, 20, 36-37	30	Тонка і товста кишка (211560)	Петлі ущільнені	84624,0	0,4	Нормоводдя	ЗВУР I ст.	Біопсія плаценти, 17 т (норма)	2100 г (38 т)	Вжив
23	24-25, 26-27, 34-35	27	Тонка і товста кишка (177744)	Петлі ущільнені	95981,7	0,54	Нормоводдя	Післоектазія правої нирки	Біопсія плаценти, 26-27 т (норма)	3100 г (37 т)	Вжив
24	32-33, 34, 35-36, 36	14	Тонка і товста кишка (201600)	Петлі ущільнені	695520,0	3,45	Нормоводдя	ЗВУР I ст. (сим.)	Пуповинна кров, 32-33 т (норма)	1950 г (37т)	Вжив
25	13-14, 22-23, 37-38	26	Тонка і товста кишка (103600)	Петлі ущільнені	2929003	2,8	Маловоддя	-	Біопсія хоріона, 13-14 т (норма)	2800 г(38 т)	Вжив
26	31-32, 33	17,5	Тонка і товста кишка (67680)	Петлі ущільнені	366212	5,4	Маловоддя	ФПН	Абдомінальний кордоцентез, пуповинна кров, 33 т (норма)	1830 г (35 т)	Вжив
27						-		-		2100 г (36 т)	Вжив
28	28-29, 32-33	18,5	Тонка і товста кишка (104720)	Петлі ущільнені і розширені	335104	3,2	Маловоддя	• ЗВУР I-II (асим.), • ФПН	Кордоцентез, 32-33т (норма)	2000 г (34 т)	Вжив
29	15, 20, 32-33	26	Тонка і товста кишка (927905,4)	Петлі ущільнені	85669,5	3,07	Нормоводдя	-	Відмова батьків	3900 г (37 т)	Вжив
30	15, 31-32, 34-35	9	Тонка і товста кишка, шлунок (5126665)	Петлі ущільнені	227920	1,79	Багатоводдя	• 2 бічна косопалість • УЗД марк. хр. патології	Кордоцентез, 32 т. (норма)	1870 г (35 т)	Вжив, переведено на ШВЛ в інший мед. заклад

№	Гестаційний вік плода на момент ПД (т)	Розміри дефекту ПЧС (мм)	Характер евентрованих органів та їх об'єм (мм <sup>3</sup> )	Стан евентрованих органів	Об'єм черевної порожнини (мм <sup>3</sup> )	Індекс ВАД	Кількість навколоплідних вод	Асоційовані вади і захворювання	Дослідження каріотипу плода	Маса тіла і гестаційний вік при народженні	Наслідки лікування
31	20, 30-31	21,8	Тонка і товста кишка (175968)	Петлі розширені	130776,7	0,74	Маловоддя	• Сколіоз, • дистопія нирок, • СЗРП I-II ст.	Відмова батьків	1850 г (36 т)	Помер
32	37	24,5	Тонка і товста кишка (857070)	Петлі ущільнені і розширені	385681,5	0,45	Нормоводдя	• СЗРП I-II ст. (сим.), • неповне подвоєння обох нирок	Пізнє звернення	2390 г (38 т)	Вжив
33	20-21, 34	17,4	Тонка і товста кишка (326625)	Без змін	455198	1,34	Маловоддя	СЗРП	Біопсія плаценти, 20-21 т (норма)	2600 г (35-36 т)	Вжив
34	18, 21-22, 28-29, 34	22	Тонка і товста кишка (221760)	Петлі розширені	397858,6	1,79	Маловоддя	• СЗРП II-III, • кишкова непрохідність	Відмова батьків	2300 г (36-37т)	Вжив
35	32, 37	23	Тонка і товста кишка (622440)	Петлі розширені, фібрин, некроз стінок	411432	0,66	Багатоводдя	• Сколіоз, • СЗРП I, • кишкова непрохідність	Пуповинна кров, кордоцентез, 32 т (норма)	2400 г (38 т)	Помер
36	20-21, 30-31, 35-36	16,5	Тонка і товста кишка (854090,5)	Петлі розширені	463514,7	0,55	Маловоддя	• Кишкова непрохідність, • подвоєння правої нирки	Відмова батьків	2600 г (37 т)	Вжив
37	14, 33	38	Тонка і товста кишка (277274,8)	Петлі розширені і ущільнені.	385411,9	1,39	Нормоводдя	• Кишкова непрохідність, • СЗРП 0-I (асим.)	Біопсія плаценти, 14 т (норма)	1900 г (33-34 т)	Вжив
38	14, 33, 33-34	22,7	Тонка і товста кишка (117255,6)	Петлі ущільнені	281412	2,4	Маловоддя	-	Біопсія плаценти, 14 т (норма)	2080 г (36-37т)	Вжив
39	30-31, 34-35	30	Тонка і товста кишка (918720)	Петлі розширені	404236,8	0,44	Маловоддя	• Кишкова непрохідність, • СЗРП II	Відмова батьків	2200 г (37 т)	Помер
40	12, 32-33	17	Тонка і товста кишка (36950)	Петлі розширені	487918,2	7,16	Нормоводдя	Кишкова непрохідність, СЗРП-I	Цитолог. дослідження навколоплідних вод, 12 т (норма)	2400 (36 т)	Вжив
41	14, 30, 34	19	Тонка і товста кишка (53768)	Без змін	489856	1,07	Нормоводдя	-	Біоптат плаценти, 14 т (норма)	3200 г (37-38т)	Вжив
42	35, 36	38	Тонка і товста кишка (286130)	Без змін	306159,1	1,7	Маловоддя	-	Кордоцентез, 35 т (норма)	3000 г (36-37т)	Вжив
43	21, 23, 34	26,5	Тонка і товста кишка (360096)	Без змін	328050	0,9	Нормоводдя	• Сколіоз • СЗРП I	Біопсія плаценти, 21 т (норма)	2700 г (37т)	Вжив

У більшості випадків (82,1%, n=32) антенатальне обстеження було дво-, три- або чотирикратним, тобто проведено пренатальну диспансеризацію плодів із ГШ. Причому двократне обстеження було в 46,9% (n=15) випадків, трикратне – у 40,6% (n=13), чотирикратне – у 12,5% (n=4), а однократне – лише в 17,9% (n=7). Це пов'язано з пізнім направленням вагітної з ГШ у плода на пренатальну діагностику в ППАГ із терміном гестації 34–38 тижнів, у середньому – 35,4±0,6 тижня.

При диспансерному пренатальному спостереженні плодів із ГШ термін між I і II обстеженнями становив 7,06±1,07 тижня, між II і III обстеженнями (при трикратному спостереженні) – 7,25±1,65 тижня, між III і IV спостереженнями (при чотирикратному огляді) – 3,0±1,08 тижня.

Розміри наскрізного параумбілікального дефекту ПЧС на момент останньої пренатальної УЗД варіювали в діаметрі від 9 до 38 мм, у середньому – 23,91±1,06 мм.

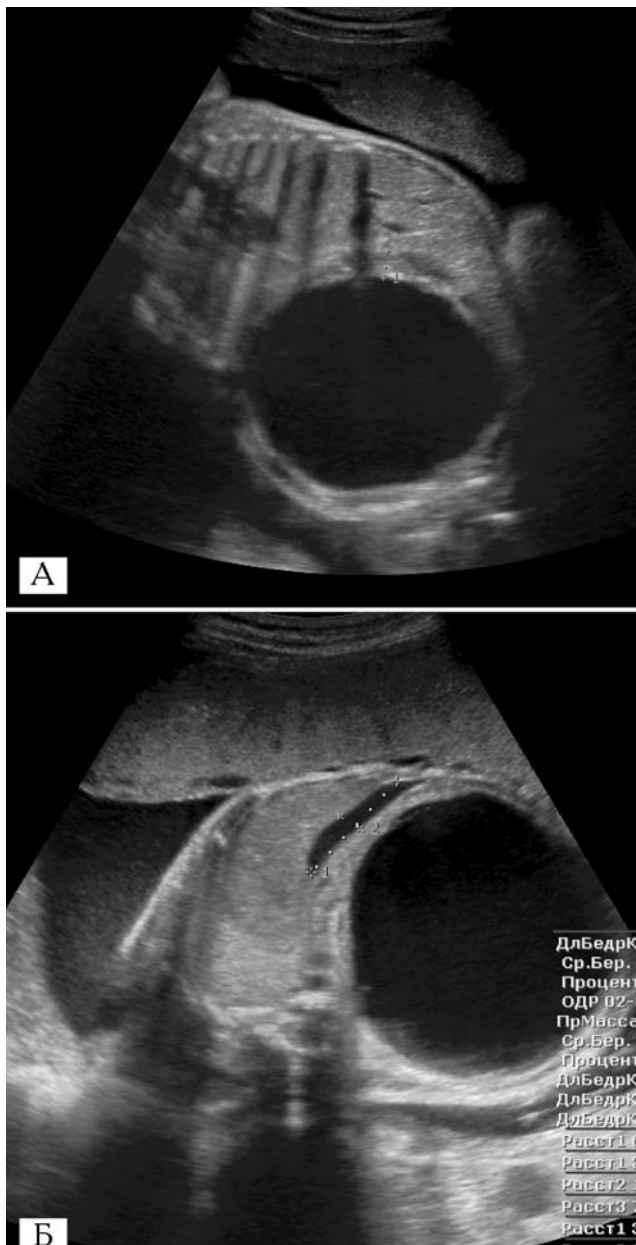
За межами черевної порожнини, попереду від ПЧС, над проекцією наскрізного дефекту ПЧС, в амніотичній

рідині виявлено при УЗД конгломерат евентрованих органів (рис. 1).

Їх характер був сталим: тонка і товста кишка (100%, n=39). Крім цього, в 1 (2,6%) випадку візуалізувався шлунок. Об'єм евентрованих органів на момент останньої пренатальної УЗД був від 27905,4 мм<sup>3</sup> до 918720 мм<sup>3</sup>, у середньому – 256315,7±36114,6 мм<sup>3</sup>.

При визначенні стану евентрованих органів констатовано, що в меншості (23,1%, n=9) плодів вони були не змінені. У більшості (76,9%, n=30) випадків діагностовано їх патологічні зміни у вигляді ущільнення і потовщення стінки кишки (66,7%, n=20), розширення просвіту (53,3%, n=16), у тому числі з рівнем рідини (6,7%, n=2). У 6 (20%) випадках виявлено поєднання ущільнення і потовщення стінки кишки з розширенням її просвіту. В 1 (3,3%) плода діагностовано нашарування фібрину на стінках евентрованого кишечнику з ділянками їх некрозу.

З метою визначення індексу ВАД, крім вимірювання об'єму евентрованих органів, визначено об'єм черевної



**Рис. 1.** Пренатальні ультрасонограми плода при гастрошизисі в термін гестації 34 тижні

порожнини (n=21), який варіював від 41540,0 мм<sup>3</sup> до 695520,0 мм<sup>3</sup>, у середньому – 481403,4±168422,54 мм<sup>3</sup>.

Індекс ВАД, визначений у 23 плодів із ГШ, становив від 0,4 до 7,16, у середньому – 1,8±0,3. Нами (Слепов О. К., Гордієнко І. Ю.) розроблено класифікацію ВАД за даними пренатальної УЗД. Згідно з нею, ВАД вважали помірною при індексі 0,9–0,5; вираженою – при індексі <0,5; відсутньою – при індексі ≥1. Згідно з цією класифікацією ВАД була помірною у 6 (26,1%) плодів, вираженою – у 3 (13,0%), відсутньою – у 14 (60,9%).

При оцінці кількості навколоплідних вод встановлено, що в більшості випадків (53,8%, n=21) виявлено порушення їх кількості: здебільшого маловоддя – 38,5% (n=15), значно менше багатоводдя – 15,3% (n=6). Менше ніж у половини (46,2%, n=18) випадків визначено фізіологічну кількість навколоплідних вод. Також нами проаналізовано, чи впливає порушення кількості навколоплідних вод на прогноз ГШ. З цією метою порівняно кількість фаталь-



**Рис. 2.** Вигляд новонароджених дітей з гастрошизисом

них наслідків при нормальній кількості навколоплідних вод та при їх порушенні (зменшенні або збільшенні). Виявлено, що при нормоводді незадовільних наслідків у плодів із ГШ було 3 (16,7%), а при патології кількості навколоплідних вод – 5 (23,8%), при P>0,05 (p=0,8). Таким чином, за нашими даними, кількість навколоплідних вод не впливає на прогноз при ГШ.

Асоційовані вади розвитку при пренатальному УЗД виявлено у 41,0% (n=16) плодів з ГШ, із них множинні – у 10,2% (n=4). Переважали інтестинальні аномалії – кишкова непрохідність – 25,6% (n=10). Рідше виявлено вади нирок – 12,8% (n=5): пієлоектазію (2), подвоєння (2), дистопію (1); вади опорно-рухового апарату – 10,2% (n=4) (сколіоз (3), косопалість (1)) та серця – 2,5% (n=1).

Супутню патологію (набуту) пренатально діагностовано у 43,6% (n=17) випадків. Найбільш часто – затримку



**Рис. 3.** Оглядова рентгенограма ОГК і черевної порожнини новонародженого (2-га доба життя).

внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП) – 35,9% (n=14); рідше – фетоплацентарну недостатність (ФПН) – 10,2% (n=4) і УЗД маркери внутрішньоутробного інфікування – 5,1% (n=2).

Інвазивне дослідження каріотипу плода з наявністю ГШ проведено в більшості випадків – 61,5% (n=24). З цією метою виконано трансабдомінальний кордоцентез (n=13), біопсію плаценти (n=9), хоріона (n=1) або цитологічне дослідження навколоплідних вод (n=1). У жодному випадку не виявлено хромосомної патології, каріотип відповідав нормі.

У частини (38,5%, n=15) вагітних інвазивне дослідження каріотипу плода не проведено. Причинами цього були: пізні звертання вагітної для обстеження – 17,9% (n=7), відмова вагітної жінки від інвазивного обстеження – 20,5% (n=8).

Після пренатального обстеження і диспансеризації усі вагітні жінки з ГШ у плода були госпіталізовані в акушерські клініки ШАГ у терміні гестації 35–36 тижнів. Пологи планувалися у терміні 36–37 тижнів виключно шляхом кесаревого розтину з метою профілактики травматичного шоку новонародженого, патологічних змін евентрованого кишечника та його травмування при природному родорозрішенні. Родорозрішення у 93,0% (n=40) жінок проводилося шляхом кесаревого розтину. В акушерській операційній (пологовій залі) обов'язково були присутні, крім неонатолога, дитячі хірурги та реаніматологи. Клінічний діагноз «ГШ» після народження дитини не викликав сумніву (рис. 2).

У 100% (n=43) випадках відмічався типовий для цієї вади розвитку наскрізний дефект ПЧС. Отвір локалізувався параумбілікально, справа від розщепленого пупкового кільця, при нормально сформованій пуповині. Дефект ПЧС сягав від 2 до 5 см у діаметрі, у середньому –  $3,15 \pm 0,1$  см. На ПЧС візуалізувалися такі за частотою евентровані органи черевної порожнини: тонка і товста кишка – 100% (n=43), шлунок – 65,1% (n=28), дванадця-



**Рис. 4.** Постнатальна комп'ютерна томографія ОЧП з внутрішньовенним контрастуванням новонародженого О. на 6-ту добу життя (а, б, в).



типала кишка — 23,2% (n=10), підшлункова залоза — 23,2% (n=10), матка з придатками (n=2) або її придатки (n=7) у дівчаток та яєчко (n=2) у хлопчиків — 25,6% (n=11), печінка (n=1) або жовчний міхур (n=2) — 6,9% (n=3), сечовий міхур — 2,3% (n=1).

У перші секунди життя новонародженим із ГШ проводилися: постановка назогастрального зонду, інтубація трахеї з ШВЛ мішком Амбу, катетеризація вазофіксом двох периферичних вен системи верхньої порожнистої вени, з довшим введенням атропіну, конакіону та морфіну (з метою знеболення). Новонароджений в умовах транспортного кювезу, із ШВЛ і моніторингом вітальних функцій, терміново доставлявся в заздалегідь підготовлену операційну з бригадою хірургів дитячої хірургічної клініки. Там у перші хвилини життя новонародженого (від 10 до 25 хвилин) йому проводилася оперативна корекція ГШ — «Хірургія перших хвилин».

У результаті пренатальних УЗД та інтраопераційної ревізії у 41,8% (n=18) випадках серед новонароджених із ГШ виявлено супутні вади розвитку, причому множинні — у 18,6% (n=8), ізольовані — у 23,2% (n=10). Серед них були: атрезія кишки — 13,9% (n=6) (голодної (n=2), здувинної (n=3), ободової (n=1)), крипторхізм — 11,6% (n=5), наскрізний дефект брижі — 11,6% (n=5), дивертикул Меккеля — 9,3% (n=4), гемангіома стінки кишки — 6,9% (n=3), сколіоз — 6,9% (n=3), гідронефроз (n=1) або подвоєння нирки (n=1) — 4,6%, артрогрипоз — 2,3% (n=1). Крім цього, діагностовано ускладнення ГШ у вигляді некрозу стінки кишки — 9,3% (n=4) або її перфорації — 4,6% (n=2).

Після операції дитина переводилася до відділення реанімації, де паралельно з інтенсивною терапією проводилося подальше постнатальне обстеження — 97,7% (n=42), з метою уточнення даних пренатального УЗД та діагностики можливих ускладнень у післяопераційному періоді.

На наступну добу після операції проводилися такі дослідження: ехокардіографія — 95,3% (n=41), нейросонографія — 95,3% (n=41), УЗД органів черевної порожнини і заочеревинного простору — 97,7% (n=42), консультації спеціалістів — невролога — 95,3% (n=41), окуліста — 4,6% (n=2), педіатра — 62,8% (n=27) та інших (оториноларинголога, генетика, ортопеда) — 11,6% (n=5).

Ехокардіографія дала змогу діагностувати супутні природжені вади серця. Нейросонографія визначала можливі наслідки пологової черепно-мозкової травми та гіпоксії (внутрішньошлункові крововиливи, набряк головного мозку, наявність вад центральної нервової системи тощо). УЗД черевної порожнини визначало стан та локалізацію її органів після операції, наявність відновлення моторики ШКТ. УЗД заочеревинного простору дало змогу діагностувати (підтвердити пренатальний діагноз) вади розвитку нирок.

Консультаційні висновки спеціалістів, зокрема невролога і окуліста, визначали ступінь ураження центральної нервової системи у новонароджених унаслідок гіпоксії головного мозку або його травмування під час пологів, можливість і характер лікування цієї патології.

У разі підозри на кишкову непрохідність (за даними пренатального УЗД або клінічних проявів у післяопераційному періоді) застосовувалося рентгенологічне дослідження у вигляді: оглядової рентгенографії органів грудної клітки і черевної порожнини — 41,9% (n=18), пасажу контрасту (водорозчинного) по ШКТ — 16,3% (n=7), іригографії — 9,3% (n=4).

## Висновки

У 100% оперованих новонароджених дітей з ГШ (n=43) діагноз установлено пренатально. Частота ранньої пренатальної діагностики ГШ (до 22 тижнів гестації) — 43,6%, що потребує подальшого удосконалення.

Основними критеріями пренатальної діагностики ГШ у плода є: локалізація і величина наскрізного дефекту ПЧС, характер евентрованих органів, їх стан та об'єм; об'єм черевної порожнини і ступінь ВАД; виявлення асоційованих вад розвитку та захворювань; кількість навколоплідних вод; цитогенетичне дослідження з визначенням каріотипу плода.

Алгоритм постнатальної діагностики ГШ та асоційованих вад розвитку і захворювань у новонароджених включає: УЗД органів черевної порожнини і заочеревинного простору; ехокардіографію і нейросонографію; оглядову рентгенографію органів грудної клітки і черевної порожнини, пасажу контрасту по ШКТ, іригографію — при підозрі на кишкову непрохідність; консультацію невролога, а за необхідності — й інших спеціалістів.

## ЛІТЕРАТУРА

- Бисалиев Б.Н. Оптимизация лечения гастрошизиса: дис. ... к.мед.н. / Б.Н. Бисалиев. — Москва, 2011. — 120 с.
- Плохих Д.А. Хирургическое лечение гастрошизиса с висцеро-абдоминальной диспропорцией: дис. ... к.мед.н. / Д.А. Плохих. — Кемерово, 2007. — 22 с.
- Порівняльна характеристика анатомічних особливостей та стану евентрованих органів при гастрошизисі у дітей народжених природним шляхом та за допомогою кесаревого розтину / О.К. Слепов, Н.І. Грасюкова, В.П. Сорока [та ін.] // Перинатология и педиатрия. — 2014. — № 3 (59). — С. 16—20.
- Пренатальна діагностика та ведення вагітності при вроджених вадах розвитку передньої черевної стінки у плода / О.М. Тарапурова, І.Ю. Гордієнко, Т.В. Нікітчина [та ін.] // Ультразвукова перинатальна діагностика. — 2006. — № 2. — С. 59—71.
- Слепов О.К. Частота і причини смертності новонароджених дітей із гастрошизисом / О.К. Слепов, В.Л. Весельський, Н.І. Грасюкова // Хірургія дитячого віку. — 2014. — № 3 (4). — С. 81—87.
- Abdominal wall defects and congenital heart disease / С. Gibbin, S. Tonch, R.E. Broth [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 21 — P. 334—337.
- Bianchi A. Elective delayed reduction and no anesthesia: minimal intervention management for gastroschisis / A. Bianchi, A. Dickson // J. Pediatr. Surg. — 1998. — Vol. 53, № 9. — P. 1338—1340.
- Cedergren M. Detection of fetal structural abnormalities by an 11 — 14 week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population / M. Cedergren, A. Selbing // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2006. — Vol. 85. — P. 912—915.
- Chabra S. Management of gastroschisis: prenatal, perinatal and neonatal / S. Chabra // Neoreviews. — 2006. — Vol. 7. — P. 419—427.
- David A.L. Gastroschisis: conographic diagnosis, associations, management and outcome / A.L. David, A. Tan, J. Curry // Prenatal. Diagn. — 2008. — Vol. 29. — P. 633—644.
- Gastroschisis and exomphalos in Ireland 1998 — 2004. Does antenatal diagnosis impact on outcome? / F.L. Murphy, J.A. Mazlan, F. Jarheen [et al.] // Pediatr. Surg. Int. — 2007. — Vol. 23. — P. 1059—1063.
- Feldkamp M.L. Development of gastroschisis: review of hypotheses, novel hypothesis, and implications for research / M.L. Feldkamp, J.C. Carey, T.W. Sadler // Am. J. Med. Genet. — 2007. — Vol. 143A. — P. 639—652.
- Holland A.J.A. Gastroschisis an update / A.J.A. Holland, K. Walker, N. Badanti // Pediatr. Surg. Int. — 2010. — Vol. 26. — P. 871—878.
- Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis / M. Kazanra, R. Sic, S. Irgens [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 159, № 4. — P. 358—363.
- Islam S. Clinical care outcomes in abdominal wall defects / S. Islam // Curr. Opin. Pediatr. — 2008. — Vol. 20. — P. 305—310.
- Is there a therapeutic role for fetoscopic surgery in the prenatal treatment of gastroschisis? A feasibility study in sheep / T. Kohl, K. Tchatcheva, R. Stresig [et al.] // Surg. Endosc. — 2009. — Vol. 23. — P. 1499—1505.
- Joane M. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980 — 2002: a phenomenon restricted to younger mothers? / M. Joane, H. Dolk,

- I. Bradbury // Paediatr. Perinat. Epidemiol. — 2007. — Vol. 21. — P. 363–369.
18. Joo J. G. Abdominal wall malformations in a 15 — year fetopatological study: accuracy of prenatal ultrasonography diagnosis / J.G. Joo, E. Csatlós, J.Jz. Rigo // Prenat. Diagn. — 2010. — Vol. 30. — P. 1015–1018.
19. Kronfli R. Intestinal atresia in association with gastroschisis: a 26 — year review / R. Kronfli, T.J. Bradnock, A. Sabharwal // Pediatr. Surg. Int. — 2010. — Vol. 26. — P. 891–894.
20. Nicholas S. Estimation of fetal weight in fetuses with abdominal wall defects comparison of 2 recent sonographic formulas to formula / S. Nicholas, M.G. Tunli, J. Dicke [et al.] // J. Ultrasound. Med. — 2010. — Vol. 29. — P. 1069–1074.
21. Outcomes in neonates with gastroschisis in U. S. children's hospitals / Lao O. B., Larison C., Garrison M. M. [et al.] // Am. J. Perinatal. — 2010. — Vol. 27. — P. 97–101.
22. Prenatal risk factors and outcomes in gastroschisis: a meta-analysis / D'Antonio, Virgone C., Rizzo G. [et al.] // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136. — P. 159–169.
23. Reid K. The epidemiologic incidents of congenital gastroschisis in Western Australia / K. Reid, J. Dickinson, D. Donerty // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 189. № 3. — P. 764–768.
24. Risk stratification in gastroschisis: can prenatal evaluation or early postnatal factors predict outcome? / R.P. Davis, M.C. Treadwell, R.A. Drongowski [et al.] // Pediatr. Surg. Int. — 2009. — Vol. 25. — P. 319–325.
25. The outcome of gastroschisis after a prenatal diagnosis or a diagnosis only at birth. Recommendations for prenatal surveillance / T.E. Cohen—Overbeck, T.R. Hartmann, E.A. Stagers [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2008. — Vol. 139. — P. 21–27.
26. Towers C.V., Carr M.N. Antenatal fetal surveillance in pregnancies complicated by fetal gastroschisis / C.V. Towers, M.N. Carr // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 198. — P. 686–695.
27. Sadler T.W. The embryologic origin of ventral body wall defects / T.W. Sadler // Semin. Pediatr. Surg. — 2010. — Vol. 19. — P. 209–214.
28. Sekabira J. Gastroschisis: a third world perspective / J. Sekabira, G.P. Hadley // Pediatr. Surg. Int. — 2009. — Vol. 25. — P. 327–329.
29. Wilson R.D. Congenital abdominal wall defects: an update / R.D. Wilson, M.P. Johnson // Fetal Diagnos. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 385–398.

### Перинатальная диагностика гастрошизиса у плодов и новорожденных детей

А.К. Слепов<sup>1</sup>, И.Ю. Гордиенко<sup>1</sup>, В.Л. Весельский<sup>2</sup>, Е.Н. Тарапурова<sup>1</sup>, А.А. Гребиниченко<sup>1</sup>, В.П. Сорока<sup>1</sup>, А.П. Пономаренко<sup>1</sup>, А.В. Величко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Национальная академия медицинских наук Украины, г. Киев, Украина

**Цель** — разработать и усовершенствовать характер и объем пренатальной и ранней постнатальной диагностики гастрошизиса у плодов и новорожденных детей.

**Пациенты и методы.** В ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» за 2006–2015 гг. пренатально обследованы 43 плода с гастрошизисом. Во время пренатального обследования плода с гастрошизисом, кроме специалистов УЗИ, обязательно присутствовал детский хирург.

**Результаты.** У 100% прооперированных новорожденных детей с гастрошизисом диагноз установлен пренатально. Частота ранней пренатальной диагностики гастрошизиса (до 22 недель гестации) — 43,6%, что требует дальнейшего усовершенствования.

**Выводы.** Основными критериями пренатальной диагностики гастрошизиса у плода являются: локализация и величина сквозного дефекта передней брюшной стенки, характер эвентрированных органов, их состояние и объем; объем брюшной полости и степень висцероабдоминальной диспропорции; выявление ассоциируемых пороков развития и заболеваний; количество околоплодных вод; цитогенетическое исследование с определением кариотипа плода. Алгоритм постнатальной диагностики гастрошизиса и ассоциируемых пороков развития и заболеваний у новорожденных включает: УЗИ органов брюшной полости и внебрюшного пространства; эхокардиографию и нейросонографию; обзорную рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, пассаж контраста по желудочно-кишечному тракту, ирриграфию — при подозрении на кишечную непроходимость; консультацию невролога, а при необходимости — и других специалистов.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, гастрошизис, пренатальная диагностика, постнатальная диагностика.

### Prenatal diagnosis of gastroschisis in fetuses and newborns

O.K. Slyepov<sup>1</sup>, I.Yu. Gordiyenko<sup>1</sup>, V.L. Veselskiy<sup>2</sup>, O.M. Tarapurova<sup>1</sup>, G.O. Grebinichenko<sup>1</sup>, V.P. Soroka<sup>1</sup>, O.P. Ponomarenko<sup>1</sup>, A.V. Velychko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kiev

<sup>2</sup>National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

**Objective** — to develop and improve the nature and extent of prenatal and early postnatal diagnosis of gastroschisis in fetuses and newborns.

**Patients and methods.** For the period 2006–2015 yy. in SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine» prenatally have been examined 43 fetuses with gastroschisis. During the prenatal fetal examinations with gastroschisis in addition to the ultrasound specialists obligatory was present pediatric surgeon.

**Results.** At 100% operated newborns with gastroschisis diagnosis was established prenatally. The frequency of early prenatal diagnosis of gastroschisis (up to 22 weeks gestation) — 43.6%, which requires further improvements.

**Conclusions.** The main criteria for prenatal diagnosis of gastroschisis in the fetus are: the localization and size of the through defect of anterior abdominal wall, character of everted organs, their condition and amount; the volume of the abdominal cavity and the degree viscerabdrominal imbalances; definition of associated malformations and diseases; the amount of amniotic fluid; cytogenetic examination with the definition of fetal karyotype. The algorithm of postnatal diagnosis of gastroschisis and associated malformations of diseases in newborn includes: ultrasound investigation of the abdomen and extra-abdominal areas; echocardiography and cranial ultrasonography; plain radiography of the chest and abdomen, contrast passage through the gastrointestinal tract, ergography — for suspected intestinal obstruction; neurologist consultation, and if necessary — consultation of other professionals.

**Key words:** newborns, gastroschisis, prenatal diagnosis, postnatal diagnosis.

### Сведения об авторах:

**Слепов Алексей Константинович** — засл. врач Украины, д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Гордиенко Ирина Юрьевна** — д.мед.н., проф., зав. отделением медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. Тарапурова Елена Николаевна — к.мед.н., вед. н. с. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

**Гребиниченко Анна Александровна** — к.мед.н., ст. н. с. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8. Сорока Василий Петрович — к.мед.н., вед.науч.сотр. отделения хирургической коррекции пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины»; г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Пonomаренко Алексей Петрович** — к.мед.н., н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Величко А.В.** — отделение хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Статья поступила в редакцию 4.02.2016 г.

УДК 618.3-073.432.19-037-084:618.5:616-053.1/3

И.Н. Сафонова

## Значение эхографии и доплерографии после 22 недель гестации для диагностики акушерской и перинатальной патологии при беременности низкого риска

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):81-87;doi 10.15574/PP.2016.65.81

**Цель** — определить значимость эхографических и доплерографических исследований после 22 недель гестации для диагностики акушерских и перинатальных осложнений при беременности низкого риска.

**Материалы и методы.** Исследованы 4580 беременных субпопуляции низкого риска, имевших нормальные результаты ультразвуковых скринингов. После 22 недель проводились эхографические и доплерографические исследования беременности, изучались перинатальные исходы.

**Результаты.** Частота выявленных патологических изменений после 22 недель беременности у женщин субпопуляции низкого риска составила 9,8%. Критические плацентарные нарушения обнаруживались у 51/4580 женщин (1,13%). В случаях ранней задержки роста плода в 26–30 недель (44/51 или 86,2%) результаты беременностей были неблагоприятными. В 83,9% случаев некритических плацентарных нарушений имели место клинически благоприятные перинатальные исходы. При изолированном многоводии благоприятные исходы наблюдались в 61,3% случаев. Риск интранатального дистресса при нормальных результатах эхографии III триместра был высок: OR 25 (CI 95% 29–21), RR 83 (CI 95% 77–88). Риск преждевременного разрыва плодных оболочек при нормальных результатах эхографии III триместра был также высок: OR 35 (CI 95% 41–29), RR 88 (CI 95% 94–80). Несмотря на невысокую частоту (2,5%) гемодинамических нарушений маточных артерий, более чем в половине случаев осложнения были перинатально значимыми. Важным предиктором преэклампсии и перинатальных осложнений при беременности низкого риска можно считать двустороннее повышение резистентности маточных артерий на фоне ультразвуковой картины раннего кальциноза плаценты: OR 300 (CI 95% 278–335), RR 75 (CI 95% 71–79).

**Выводы.** Особенности, выявленные при эхографии во второй половине беременности низкого риска в 3,2% случаев «переводят» низкий риск беременности в высокий, а в 6,6% — в неопределенный. Медицинская тактика изменялась менее чем в 1% случаев на основании результатов эхографии после 22 недель в субпопуляции низкого риска. Однако, значение ультразвукового исследования заключалось в прогнозировании неблагоприятного либо неоднозначного результата беременности, госпитализации беременной в перинатальный центр, планового обследования и лечения новорожденных. На основании проведенного анализа можно считать обоснованным включение III ультразвукового сканирования беременности на этапах 26–30 недель в протоколы антенатального наблюдения.

**Ключевые слова:** беременность низкого риска, ультразвуковое исследование, перинатальный результат.

### Введение

В настоящее время в акушерстве ультразвуковое исследование (УЗИ) беременных является «золотым» диагностическим стандартом, наряду с ведущими клиническими и лабораторными аспектами антенатального наблюдения.

Внедрение принципов доказательной медицины в диагностическую сферу привело к переосмыслению подходов к частоте и объему проводимых УЗИ. В настоящее время доминирует подход, согласно которому, дополнительные УЗИ, в том числе доплеровские исследования фетоплацентарной системы, проводятся беременным высокого риска акушерских, гестационных и перинатальных осложнений, тогда как при низком риске подобных осложнений у беременных женщины проводятся лишь рутинные УЗИ (скрининги) согласно действующим приказам МЗ Украины [1, 2, 6].

В целом, во многих странах минимальный охват рутинным УЗИ (однократный скрининг) сегодня приближается к показателю 90–100% [8]. Сроки, количество и кратность проведения скринингов регламентируются международными рекомендациями в области перинатологии, ведущими профессиональными ассоциациями, а также национальной политикой и клиническими протоколами отдельных государств [1, 3, 9, 16]. В ряде стран, включая Украину, УЗ-скрининг III триместра сегодня исключен из клинических протоколов, и третье эхографическое исследование проводится лишь при наличии дополнительных показаний: при беременности изначально высокого акушерского и перинатального риска, в случае необходимости уточнения данных о структурах плода, при наличии акушерских особенностей (расположения плода и плаценты, риске преждевременных родов) и др. [1, 2].

Однако течение некоторых патологических процессов, в частности, функциональной плацентарной патологии или внутриутробного инфицирования (ВУИ) при беременности низкого риска бывает латентным и может приводить к неожиданно неблагоприятным перинатальным результатам [4, 12]. К примеру, в исследованиях показано, что традиционное измерение дна матки не приводит к улучшению перинатальных исходов, тогда как УЗ-фетометрия позволяет с высокой точностью диагностировать задержку роста плода (ЗРП) [15].

Ряд современных исследований посвящены возможностям популяционного эхографического скрининга беременных для доклинического выявления предикторов преэклампсии [13]. Ведутся работы, посвященные возможностям доплерографии маточных артерий (МА) с целью прогнозирования риска развития преэклампсии, плацентарных нарушений и перинатальных потерь, при этом роль и значение доплерографии МА до конца не определены [10, 14].

На современном этапе продолжают масштабные и мультицентровые исследования роли эхографии и доплерографии фетоплацентарной системы, нацеленные на определение наиболее эффективных диагностических и прогностических критериев и оптимальных схем применения метода.

Очевидно, что в случае выявления патологии плода и фетоплацентарной системы в сроке, не регламентированном для прерывания беременности, возникают проблемные вопросы адекватного прогнозирования постнатального результата, а также выработки акушерской и перинатальной тактики [5, 11]. В связи с этим подход с выделением субпопуляций низкого и высокого риска и отказ от проведения дополнительных сканирований при изначально низком риске акушерских и



**Рис. 1.** Перинатальные результаты у женщин с эхографической картиной критической плацентарной дисфункции

перинатальных осложнений представляется дискуссионным.

**Цель** работы — определить значимость эхографических исследований и доплерографии в конце II и III триместре беременности для диагностики фетальных, акушерских, гестационных и перинатальных осложнений при беременности низкого риска.

**Материалы и методы исследования**

На базе регионального перинатального центра проведено популяционное проспективное обсервационное исследование беременных женщин на различных сроках II–III триместров гестации, при УЗИ которых получены нормальные результаты УЗ-скринингов. Проведены эхографические исследования 4580 беременных с изначально низким риском акушерских и перинатальных осложнений. Все беременности были одноплодными. Исследования выполнены в отделении УЗ-диагностики КУЗО Областная больница «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», в структуре которого до 2012 г. функционировали родильное отделение и отделение патологии беременных, а с 2012 г. — региональный перинатальный центр. Проспективный и ретроспективный анализы проведены на протяжении 6-летнего периода — с 2007 по 2013 гг., что позволило исключить случайности сравниваемых показателей. Эхографические исследования проведены женщинам в рамках 3-го рутинного сканирования (скрининга беременности), регламентированного клиническими протоколами, действовавшими до 2011 гг., а в дальнейшем — по рекомендациям врачей, осуществлявших антенатальное наблюдение, либо по личному желанию пациенток.

Эхографические исследования проведены на аппаратах Voluson 730 pro (GE, США) и Philips HD 11 (Германия) и включали фетометрию, расчет веса плода, визуальную оценку УЗ анатомии плода, оценку степени кальциноза плаценты, индекса амниотической жидкости (amniotic fluid index, AFI по [11]), доплерометрию кровотока артерий пуповины (АП), правой и левой МА, венозного протока (ВП) с оценкой индексов сосудистого сопротивления

(ИСС). Изучены исходы беременности всех пациенток, обследованных эхографически на антенатальном этапе. При статистическом анализе данных применен расчет отношения шансов (OR) и отношения рисков (RR) путем построения четырехпольных таблиц. Цифровые данные обработаны методами описательной и вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при вероятности ошибки меньше 5% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Общее число женщин с выявленными эхографическими особенностями плода и/или фетоплацентарной системы составило 449/4580 (9,8%), из них 53 плода (53/4580 или 1,1%) имели УЗ признаки структурных аномалий.

Аntenатальные эхографические признаки критических плацентарных нарушений (фетометрия ниже 10-го перцентиля для гестационного срока, нулевой либо реверсный диастолический кровоток АП, нулевой либо реверсный диастолический кровоток ВП, маловодие ниже 5-го перцентиля AFI) в различных комбинациях наблюдались у 51 женщины (1,13% от общего количества наблюдений), причем у 44/51 (86,2%) — в период 26–30 недель (ранняя ЗРП). В 100% случаев диагностики ранней ЗРП перинатальные результаты были неблагоприятными (синдромальная патология, перинатальные потери либо тяжелые неонатальные осложнения). Особенности беременности у женщин с эхографической картиной ранней критической плацентарной дисфункции представлены в графическом виде на рисунке 1.

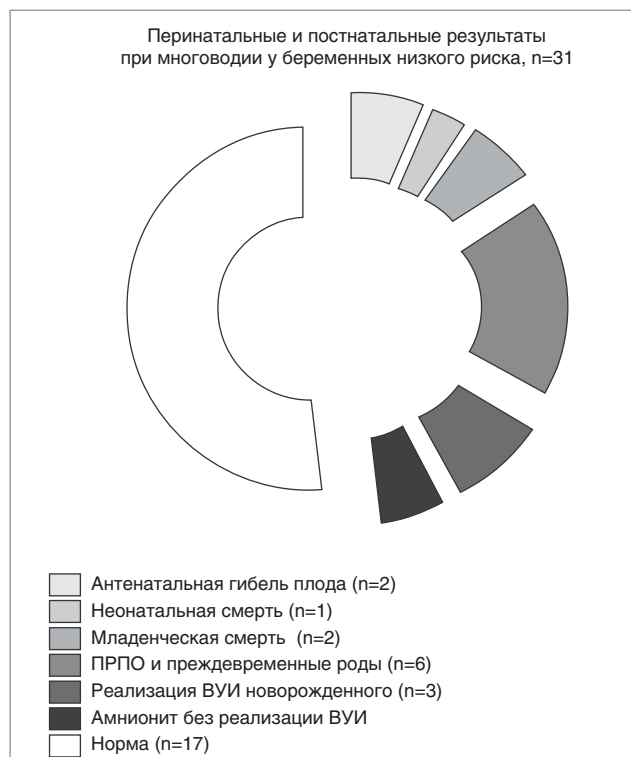
У 62 беременных женщин в конце II – III триместре гестации при УЗИ выявлялись пограничные эхографические изменения, характерные для некритических плацентарных нарушений: тенденция к ЗРП при фетометрических показателях в диапазоне 11–15-го перцентилей и/или пограничное маловодие (значения амниотического индекса на уровне 5–10-го перцентилей) и/или ИСС АП с превышением референсных значений 95-го перцентиля, но сохраненным диастолическим компонентом кровотока. При дальнейшем мониторинге этих пациенток лишь у 10/62 (16,1%) плацентарные нарушения прогрессировали и имели серьезные перинатальные последствия, у 22 (35,5%) — выявленные тенденции роста в дальнейшем проявились низкой массой при рождении без клинических отклонений течения периода новорожденности, а у 30 (48,4%) детей вес при рождении был нормальным (не выходил за пределы 10-го перцентиля для гестационного возраста). То есть клинически благоприятные перинатальные исходы имели место в 52 из 62 (83,9%) случаев обнаружения пограничных некритических плацентарных нарушений. Графический файл на рисунке 2 иллюстрирует исходы беременности при эхографических признаках некритической плацентарной дисфункции.

Многоводие при значениях AFI выше 95-го перцентиля для гестационного срока в нашем исследовании диагностировалось у 31/4580 (0,06%) женщин субпопуляции низкого риска. На рисунке 3 представлена диаграмма, отражающая перинатальное и постнатальное значение многоводия. Наряду со значительным удельным весом (61,3%) благоприятных исходов (срочные роды, новорожденный без признаков аномалий либо реализованного инфицирования), в 14/31 (38,7%) случаях при многоводии имели место перинатальные и младенческие потери, ПРПО и преждевременные роды (фактор высокого риска перинатальных осложнений), реализация ВУИ в виде изолированных либо генерализованных воспалительных процессов у плода, амнионита. В целом, результаты





**Рис. 2.** Результаты беременности у женщин с эхографическими симптомами некритической плацентарной дисфункции



**Рис. 3.** Перинатальные и постнатальные результаты при многоводии, выявленном во второй половине беременности низкого риска

были менее благоприятными при сочетании многоводия с фетальными изменениями. Так, выраженное многоводие ассоциировалось в 2 случаях с антенатальной гибелью плодов (диагнозы аутопсии – реализация ВУИ в виде внутриутробной пневмонии). 17/31 (54,8%) женщин с выраженным многоводием (при АFI 35–45 см) имели нормальную продолжительность беременности и благоприятный перинатальный результат.

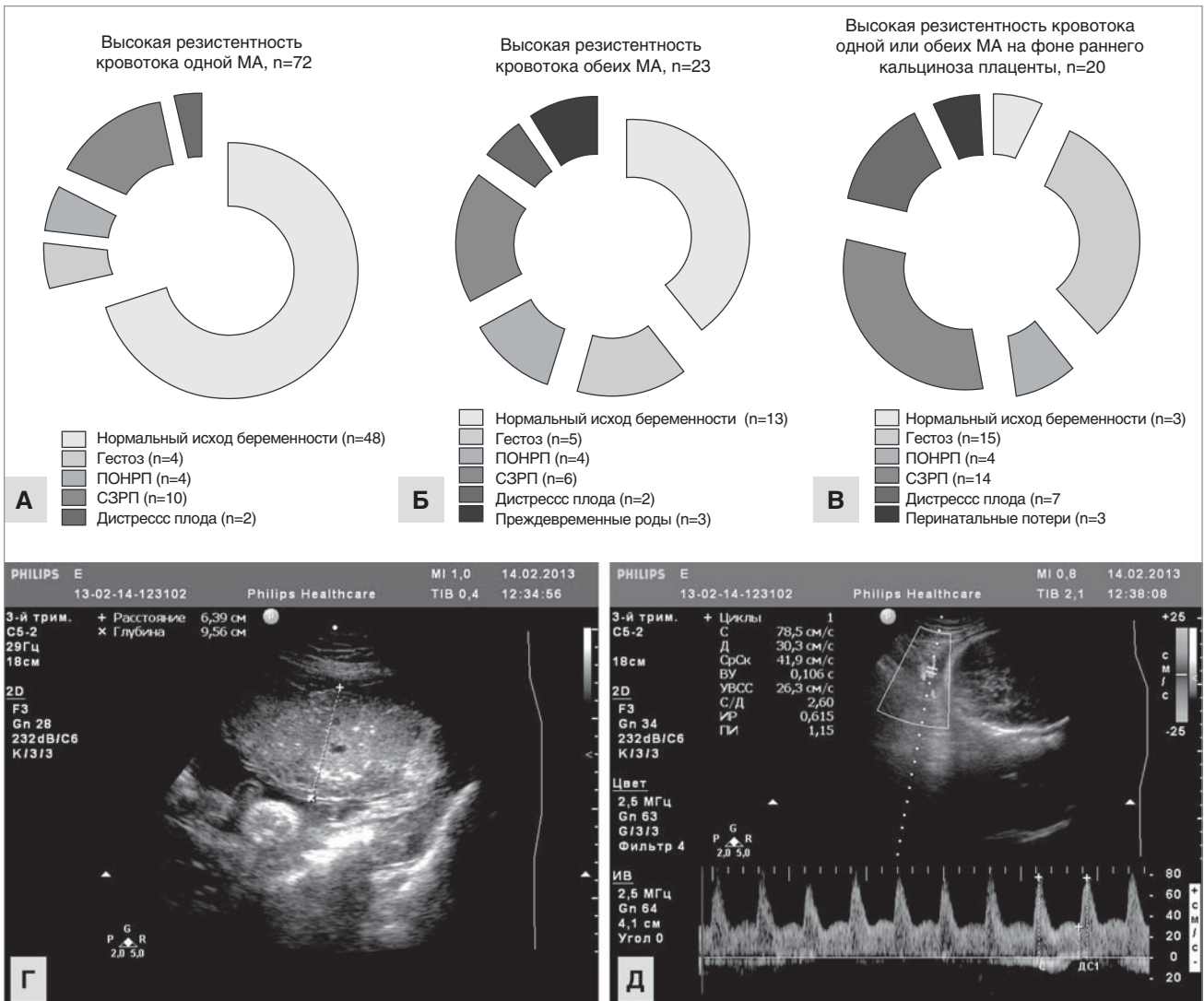
У 115/4580 (2,5%) женщин субпопуляции низкого риска регистрировались гемодинамические нарушения по типу высокорезистентного кровотока МА (PI выше 95-го перцентиля и/или наличие ранней диастолической выемки спектра кровотока). Результаты анализа перинатальных исходов, акушерских и гестационных осложнений этих пациенток продемонстрированы на рисунке 4. У 24/115 (20,9%) позднее развились клинические проявления преэклампсии, у 30/115 (26%) – СЗРП, у 7/115 (6,1%) – дистресс плода, у 12/115 (10,4%) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), у 4/115 (3,5%) исходом беременности были перинатальные потери.

При сравнении течения беременности у женщин с односторонним повышением резистентности МА (72), двусторонним повышением резистентности МА (23), а также с двусторонним повышением резистентности МА на фоне раннего кальциноза плаценты (20), именно в последнем случае отмечалась наибольшая частота (15 из 20 или 75%) манифестации гестоза в более позднем сроке

беременности. Соответственно, у таких женщин наблюдались акушерские и перинатальные осложнения: антенатальные (2) и неонатальные (2) потери, преждевременные роды, ЗРП, досрочное родоразрешение, отслойка плаценты, осложнения, связанные с недоношенностью. Несмотря на невысокую общую частоту выявления гемодинамических нарушений МА в субпопуляции беременных низкого риска, следует отметить, что более чем у половины таких женщин развившиеся позднее осложнения были перинатально значимыми. В целом, двустороннее повышение резистентности кровотока МА на фоне УЗ-картины раннего кальциноза плаценты в позднем II триместре беременности (рис. 5) можно считать значимым доклиническим предиктором преэклампсии и перинатальных осложнений: OR 300 (при CI 95% 278–335), RR 75 (при CI 95% 71–79).

Общий удельный вес плодов с эхографическими признаками структурных аномалий в субпопуляции низкого риска был довольно низким (56/4580 или 1,15%). Однако результат проведенного исследования отражает имеющийся определенный риск наличия фетальных аномалий при нормальных результатах скрининговых УЗИ беременности: OR 0,52 (при CI 95% 0,44–0,56), RR 0,56 (при CI 95% 0,51–0,61).

У 129 женщин обнаруживались эхографические особенности, наличие которых в определенных сочетаниях влечет пересмотр и изменение акушерской тактики в связи с высоким риском акушерских осложнений – кровотечений, травмы промежности, разрыва матки, родового травматизма. Так, многократное тугое обвитие шеи плода пуповиной в сочетании, к примеру, с неправильным положением плода, наличием опухолей матки или макросомией ассоциировалось с высоким риском интранатального дистресса, а макрокращения при некоторых аномалиях головного мозга плода – с интранаталь-



**Рис. 4.** Сравнительная частота перинатальных исходов, акушерских и гестационных осложнений у женщин субпопуляции низкого риска с высокорезистентным кровотоком одной МА (А) и обеих МА (Б), а также при высокорезистентном кровотоке МА на фоне раннего кальциноза плаценты (В). Клинический пример (Г, Д): беременность 28 нед., ранний кальциноз плаценты и высокорезистентный кровотоки МА, с 33 недель — манифестация преэклампсии, острое нарушение плодово-плацентарного кровообращения, дистресс и антенатальная гибель плода с развившейся затем преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты

ным клиническим несоответствием размеров головы и таза (рис. 5).

Среди обнаруженных эхографических особенностей удельный вес тех, которые имели клиническое значение (перинатально значимые аномалии плода, критическая плацентарная дисфункция с ЗРП и дистрессом плода, реализация ВУИ, материнские тазовые опухоли), составил 35,2% (158/449 случаев). Их значение заключалось в неблагоприятном либо неоднозначном прогнозе результата беременности, необходимости пересмотра акушерской и/или перинатальной тактики, проведения трансплацентарной терапии, родоразрешения в акушерском стационаре высшего уровня аккредитации, реанимационных мероприятий и/или интенсивной терапии, консультаций специалистов хирургического профиля, транспортировки новорожденных, а также оперативных вмешательств и/или медикаментозной терапии в периоде новорожденности. Таким образом, особенности, выявленные при УЗИ во второй половине беременности низкого риска, в нашем исследовании в 3,2% случаев «перевели»

низкий риск беременности в высокий, а в 6,6% — в неопределенный.

Сведения о перинатальных результатах исследованных случаев представлены в таблице.

Частота перинатальных потерь у 4580 обследованных женщин при беременности низкого риска составила 0,76% (35 случаев): 23 антенатальных, 8 интранатальных, 4 ранних неонатальных потери. Из 23 пациенток с антенатальной гибелью плода у 19 женщин во время беременности диагностировались эхографические и доплеровские изменения, тогда как у 4 беременных УЗИ не выявили какой-либо патологии. По данным аутопсии, среди причин антенатальных потерь при нормальных результатах эхографии были острое нарушение плодово-плацентарного кровообращения за счет ПОНРП, истинный узел пуповины, тромбоз вены пуповины. Среди всех обследованных беременностей в 42 (0,91%) случаях акушерская и перинатальная тактика была изменена на основании результатов пренатальной эхографии — проводилось досрочное оперативное родоразрешение либо назначалась

Таблица

**Перинатальные результаты у 4580 женщин субпопуляции низкого риска акушерских и перинатальных осложнений**

Перинатальный результат	Количество	Из них имели эхографические предикторы
Перинатальные потери, из них:	35 (0,76%)	
— антенатальные	23	19
— интранатальные	8	0
— ранние неонатальные	4	0
Интранатальный дистресс плода	130 (2,8%)	24
ПРПО	86 (1,9%)	0 (кроме цервикальных)

трансплацентарная терапия (при аритмии и признаках реализации ВУИ). 60/4580 (1,3%) женщин были госпитализированы в перинатальный центр для родоразрешения в связи с антенатально выявленной патологией плода либо тазовых органов матери, что требовало уточнения акушерской и перинатальной тактики. В 130 случаях (2,8%) имел место интранатальный дистресс, требовавший реанимационных мероприятий и интенсивной терапии новорожденного. Допплерографические изменения АП, МА и СМА плода регистрировались при этом лишь у 12/130 (9,2%) женщин, то есть роль доплерографических изменений как предиктора интранатального дистресса в субпопуляции низкого риска была крайне незначительной. Таким образом, риск развития интранатального дистресса при нормальных результатах эхографии в III триместре весьма высок: OR 25 (при CI 95% 29–21), RR 83 (при CI 95% 77–88). У 12 плодов из 130 с интранатальным дистрессом наблюдалось многократное (2 и более раз) обвитие пуповиной шеи плода, обнаруженное антенатально только в половине случаев — лишь при исследовании, проведенных в последние недели беременности.

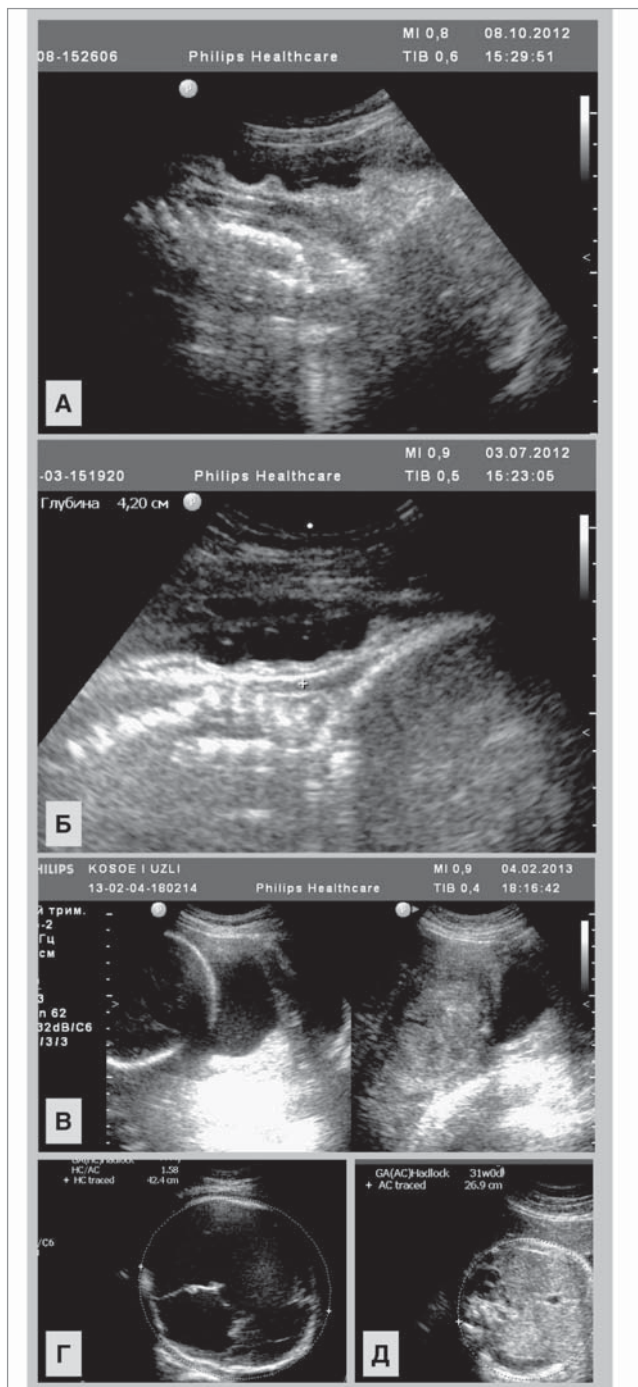
Частота преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) у обследованных женщин составила 1,9% (86/4580), при этом эхографических (нецервикальных) и доплерографических предикторов ПРПО не было. Таким образом, риск ПРПО при нормальных результатах эхографии в III триместре также высок: OR 35 (при CI 95% 41–29), RR 88 (при CI 95% 94–80).

В целом, менее чем в 1% случаев акушерская и перинатальная тактика была изменена на основании результатов пренатальной эхографии во второй половине беременности, однако за каждым таким случаем — здоровье матери и/или ребенка. Можно предположить, что в случае оказания акушерской и перинатальной помощи этим беременным на первом уровне показатели перинатальной смертности и неблагоприятных материнских исходов могли бы быть выше.

Доказательная статистика — бесспорно важнейший аргумент. Однако медицина сама по себе является такой областью деятельности, где конкретная судьба одной беременности может (и должна) быть не менее важной, чем статистика когортных исследований.

**Выводы**

Общая частота выявленных патологических эхографических изменений после 22 недель беременности у женщин субпопуляции низкого риска составила 9,8%. Среди обнаруженных особенностей удельный вес изменений, имевших клиническое значение (перинатально значимые аномалии плода, критическая плацентарная дисфункция, реализация ВУИ, опухоли матки), составил 35,2%. Их значение заключалось в неблагоприятном либо неоднозначном прогнозе результата беременности,



**Рис. 5.** Примеры диагностики эхографических особенностей, ассоциированных с высоким риском акушерских осложнений: трехкратное (А) и четырехкратное (Б) обвитие пуповиной шеи плода при беременности 38 и 39 недель (визуализируются кожные странгуляции; в анамнезе обоих случаев — интранатальный дистресс плода); В — лейомиома матки, множественные интрамурально-субмукозные узлы, выявленные в сроке 35 недель, вызвавшие устойчивое неправильное — косое положение плода (оперативное родоразрешение в 38 недель, технически затрудненное извлечение плода из-за наличия субмукозных узлов, интранатальный дистресс плода и родовая травма); Г, Д — макрокrania, вызванная тяжелой гидроцефалией за счет мозговой дисрупции и билатеральной шизэнцефалии, проявившейся в 27 недель беременности, окружность головки плода превышала значения 95-го перцентиля для гестационного срока, естественные роды без соответствующих акушерских вмешательств были невозможны



необходимости пересмотра акушерской и/или перинатальной тактики.

Эхографические симптомы критических плацентарных нарушений обнаруживались у 51 женщины (1,13% от общего количества наблюдений), преимущественно на этапах 26–34 недель (44 из 51, или 86,2%). Результаты беременности абсолютно во всех таких случаях были неблагоприятными (синдромальная патология, перинатальные потери либо тяжелые неонатальные осложнения). В большинстве случаев (83,9%) некритических плацентарных нарушений имели место клинически благоприятные перинатальные исходы. При изолированном многоводии благоприятные исходы наблюдались в 61,3% случаев.

Риск развития интранатального дистресса при нормальных результатах эхографии в III триместре был весьма высок: OR 25 (при CI 95% 29–21), RR 83 (при CI 95% 77–88). Риск ПРПО при нормальных результатах эхографии в III триместре был также высок: OR 35 (при CI 95% 41–29), RR 88 (при CI 95% 94–80). Т.е. возможности УЗИ в прогнозировании интранатального дистресса плода, а также ПРПО (исключая цервикальные симптомы) в субпопуляции беременных низкого риска крайне низки.

Несмотря на невысокую общую частоту (2,5%) выявления гемодинамических нарушений МА в субпопуляции беременных низкого риска, более чем у половины женщин с такими нарушениями развившиеся позднее осложнения были перинатально значимыми (преэклампсия — у 20,9%, СЗРП — у 26%, дистресс плода — у 6,1%, ПОНРП — у 10,4%, перинатальные потери — у 3,5%). В целом, важным доклиническим предиктором преэклампсии и перинатальных осложнений при беременности низкого риска можно считать двустороннее повышение резистентности МА на фоне УЗ-картины раннего кальциноза плаценты: OR 300 (при CI 95% 278–335), RR 75 (при CI 95% 71–79).

Таким образом, особенности, выявленные при УЗИ во второй половине беременности низкого риска, в 3,2% случаев «переводят» низкий риск беременности в высокий, а в 6,6% — в неопределенный.

#### Перспективы дальнейших исследований

На основании проведенного анализа можно считать обоснованным включение III УЗ-сканирования беременности на этапах 26–30 недель в протоколы антенатального наблюдения. Необходимо инициировать соответствующие профессиональные дискуссии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги: наказ МОЗ України № 417. — Київ, 2011. — 100 с.
2. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні (практичні настанови) // Дайджест професійної медичної інформації. — 2012. — № 48–49. — С. 1–59.
3. О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2010 г. № 457.
4. Сафонова И.Н. Доказательная медицина и роль третьего ультразвукового скрининга в выявлении фетоплацентарной патологии (обзор литературных и веб-источников) / И.Н. Сафонова, И.С. Лукьянова // Здоровье женщины. — 2013. — № 3 (79). — С. 56–61.
5. Сафонова И.Н. Значение эхографических исследований после 22 недель гестации для диагностики фетальной патологии и прогнозирования перинатального результата при беременности низкого риска акушерских и перинатальных осложнений / И.Н. Сафонова // Український радіологічний журнал. — 2015. — Т. XXV, вип. 4. — С. 20–29.
6. Alfievic Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy / Z. Alfievic, T. Stampalija, G.M. Gyte // Cochrane Database Syst Rev. — 2010. — Vol. 8.
7. Bricker L. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) / L. Bricker, J.P. Neilson, T. Dowswell // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — CD001451.
8. Callen P.W. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology / P.W. Callen. — Elsevier Health Sciences, 2011. — 1180 p.
9. Dias T. Systematic introduction of obstetric ultrasound skills into practice / T. Dias, L. Ruwanpura // Sri Lanka JOG. — 2011. — Vol. 33. — P. 154–157.
10. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 41. — P. 233–239.
11. Moore T.R. The amniotic fluid index in normal human pregnancy / T.R. Moore, J.E. Cayle // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162 (5). — P. 1168–1173.
12. Safonova I. Fetal brain anomalies associated with intrauterine neuroinfection and fetal distress and their potnatal results / I. Safonova // Ultrasound Obstetrics and Gynecology. — 2014. — Vol. 44 (1). — P. 101.
13. Second-Trimester Uterine Artery Doppler in the Prediction of Stillbirths / L.C.Y. Poon, N. Volpe, B. Muto [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2013. — Vol. 33. — P. 28–35.
14. Second-Trimester Uterine Artery Doppler in the Prediction of Stillbirths / Leona C.Y. Poon, Nicola Volpe, Brunella Muto [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2013. — Vol. 33. — P. 28–35.
15. Signore C. Antenatal Testing — A Reevaluation / C. Signore, R.K. Freeman, C.Y. Spong // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 113 (3). — P. 687–701.
16. Wylides M.P. Termination of pregnancy for fetal anomaly: a population-based study 1995 to 2004 / M.P. Wylides, A.M. Tonks // BJOG. — 2007. — Vol. 114. — P. 639–642.

### Значення ехографії та доплерографії після 22 тижнів гестації для діагностики акушерської та перинатальної патології при вагітності низького ризику

**І.М. Сафонова**

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

**Мета** — визначити значущість ехографічних і доплерографічних досліджень після 22 тижнів гестації для діагностики акушерських і перинатальних ускладнень при вагітності низького ризику.

**Пацієнти та методи.** Досліджено 4580 вагітних субпопуляції низького ризику, що мали нормальні результати ультразвукових скринінгових досліджень. Після 22 тижнів проведено ехографічні та доплерографічні дослідження, вивчено перинатальні результати.

**Результати.** Частота виявлення патологічних ультразвукових змін після 22 тижнів вагітності у жінок субпопуляції низького ризику становила 9,8%. Критичні плацентарні порушення виявлялися у 51/4580 жінок (1,13%). У випадках ранньої затримки росту плода у 26–30 тижнів (44/51, або 86,2%)



результати вагітностей були несприятливими. У 83,9% випадків некритичних плацентарних порушень мали місце клінічно сприятливі перинатальні наслідки. При ізольованому багатоводді сприятливі результати спостерігалися в 61,3% випадків. Ризик антенатального дистресу при нормальних результатах ехографії III триместру був високим: OR 25 (CI 95% 29–21), RR 83 (CI 95% 77–88). Ризик передчасного розриву плодових оболонок при нормальних результатах ехографії III триместру був також високим: OR 35 (CI 95% 41–29), RR 88 (CI 95% 94–80). Незважаючи на низьку частоту (2,5%) гемодинамічних порушень маткових артерій, більш ніж у половині випадків ускладнення були перинатально значущими. Важливим предиктором преєклампсії та перинатальних ускладнень при вагітності низького ризику можна вважати двостороннє підвищення резистентності маткових артерій на тлі ультразвукової картини раннього кальцинозу плаценти: OR 300 (CI 95% 278–335), RR 75 (CI 95% 71–79).

**Висновки.** Особливості, виявлені при ехографії в другій половині вагітності низького ризику у 3,2% випадків «переводять» низький ризик вагітності у високий та у 6,6% — у невизначений. Медична тактика змінювалася менш ніж у 1% випадків на підставі результатів ехографії після 22 тижнів у субпопуляції низького ризику. Однак значення ультразвукове дослідження полягало в прогнозуванні несприятливого або неоднозначного результату вагітності, госпіталізації вагітної в перинатальний центр, планового обстеження та лікування новонароджених. На підставі проведеного аналізу можна вважати обґрунтованим включення III ультразвукового сканування вагітності на етапах 26–30 тижнів у протоколи антенатального спостереження.

**Ключові слова:** вагітність низького ризику, ультразвукове дослідження, перинатальний результат.

---

### The value of ultrasound and Doppler exams after 22 weeks of gestation for the diagnosis of obstetric and perinatal pathology in low-risk pregnancy

*I.M. Safronova*

Kharkiv medical academy of postgraduate education, Kharkiv, Ukraine

**Purpose** — determining the importance of sonographic and Doppler examination after 22 weeks of gestation for the diagnosis of obstetric and perinatal complications at pregnancy low risk.

**Patients and methods.** 4580 pregnant women from low risk subpopulation with normal results of ultrasound screenings. After 22 weeks of gestation sonographic and Doppler studies of pregnancy were performed. Perinatal outcomes of were studied as well.

**Results.** The incidence of pathological ultrasound changes after 22 weeks of gestation in women at low risk subpopulations was 9.8%. Critical placental violations were found in 51/4580 women (1.13%). In early fetal growth retardation cases at 26–30 weeks of gestation (44/51 or 86.2%) the outcomes of pregnancies were unfavorable. In 83.9% cases of placental noncritical violations there were clinically favorable perinatal outcomes. In isolated polyhydramnios favorable outcomes were observed in 61.3% of cases. The risk of intrapartum distress after normal results of the III trimester ultrasound was high: OR 25 (95% CI 29–21), RR 83 (95% CI 77–88). The risk of premature rupture of membranes at normal results of the III trimester ultrasound was also high: OR 35 (95% CI 41–29), RR 88 (95% CI 94–80). Despite the low overall rate (2.5%) of identify of uterine artery Doppler changes more than half of women with such disorders had perinatally significant complications which were observed later. An important predictor of preeclampsia and perinatal complications in low-risk pregnancy can be considered a bilateral abnormal uterine artery Doppler in conjunction with early calcification of the placenta: OR 300 (95% CI 278–335), RR 75 (95% CI 71–79).

**Conclusions.** Features revealed by US in the second half of low-risk pregnancy in 3.2% of cases «translate» low-risk pregnancy into the high-risk, and in 6.6% — into the indefinite risk pregnancy. Medical tactics changed less than in 1% of the cases on the basis of ultrasound after 22 weeks of gestation in women at low-risk pregnancy. However, the value of third trimester ultrasound study is forecasting of negative or ambiguous outcome of pregnancy, direction at perinatal center, routine examination and treatment of newborns. Based on this analysis the inclusion of ultrasound scan at 26–30 weeks of gestation into antenatal care protocols may be considered reasonable.

**Key words:** high risk pregnancy, ultrasound, perinatal outcome.

---

### Сведения об авторах:

**Сафонова Инесса Николаевна** — к.мед.н., доц. каф. ультразвуковой диагностики ХМАПО. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел. (057)711-35-56. Статья поступила в редакцию 19.02.2016 г.

УДК 616-053.32:613.221

Д.О. Добрянський, О.В. Новікова,  
О.П. Борисюк, Ю.Ю. Дубровна, З.В. Салабай

## Клінічна ефективність суміші з гідролізованим білком у профілактиці зниженої толерантності до ентерального харчування у недоношених новонароджених з дуже малою масою

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна  
Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):88-94;doi 10.15574/PP.2016.65.88

**Мета** — оцінити клінічну ефективність спеціальної суміші для недоношених немовлят, що містить гідролізований сироватковий білок, порівняно зі стандартною спеціальною сумішшю в поліпшенні толерантності глибоко недоношених новонароджених до раннього ентерального харчування.

**Пацієнти та методи.** Усіх недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла ( $n=69$ ), які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії новонароджених і відповідали критеріям залучення, рандомізовано розподіляли в одну із двох груп залежно від того, якою сумішшю їх годували до моменту досягнення повного добового об'єму харчування. Основним критерієм ефективності був вік дитини на момент досягнення повного добового об'єму харчування (150 мл/кг/добу). Крім того, у групах порівнювали кількість і тривалість епізодів зменшення об'єму або відміни ентерального харчування, а також показники фізичного розвитку й основну захворюваність. Добовий об'єм харчування збільшували на 10–20 мл/кг відповідно до стандартного протоколу. За відсутності збільшення об'єму живота  $>2$  см і блювання шлунковий залишок до 50% від об'єму попереднього годування вважали прийнятним. У випадках зниженої толерантності не збільшували або зменшували об'єм годування, або відміняли ентеральне харчування. Дев'ятеро померлих дітей були виключені з дослідження.

**Результати.** У підсумковому аналізі використано дані 35 дітей, яких годували гідролізованим сироватковим білком (суміш Хумана 0-VLB, 3,1 г білка/100 мл) (основна група), і 25 немовлят (контрольна група), які отримували стандартну спеціальну суміш. Усіх дітей розпочинали годувати в перший день життя. Групи не відрізнялись за масою тіла, гестаційним віком або потребою реанімації після народження. Вік дітей на момент досягнення повного добового об'єму харчування був меншим в основній групі (12,46 $\pm$ 5,2 дня проти 14,4 $\pm$ 6,76 дня), однак відмінність не була статистично достовірною ( $p=0,21$ ). Клінічні ознаки зниженої толерантності до ентерального харчування виявлені у 20 (57%) новонароджених, яких годували гідролізованим сироватковим білком, і в 15 (60%) контрольних немовлят ( $p>0,05$ ), проте потреба відмінити ентеральне харчування виникала майже удвічі частіше у дітей, які отримували стандартну спеціальну суміш (36% проти 17%;  $p<0,1$ ). Зменшували об'єм годування або припиняли ентеральне харчування в обох групах протягом приблизно однакового періоду часу. Групи також не відрізнялись за показниками фізичного розвитку до моменту виписки і захворюваністю.

**Висновки.** Використання суміші Хумана 0-VLB, що містить гідролізований білок у кількості, яка відповідає потребам глибоко недоношених дітей, порівняно зі стандартною сумішшю для недоношених немовлят поліпшує толерантність до ентерального харчування і сприяє скорішому досягненню його повного об'єму, забезпечуючи такі самі показники фізичного розвитку.

**Ключові слова:** суміш для недоношених дітей з гідролізованим білком, Хумана 0-VLB, знижена толерантність до ентерального харчування, недоношені немовлята з дуже малою масою тіла.

### Вступ

З поліпшенням показників виживання передчасно народжених дітей все важливішим стає зменшення їх хронічної захворюваності. Загальновізвано, що однією з необхідних умов досягнення оптимальних результатів виходжування цієї групи немовлят є адекватне харчування в неонатальний період [7, 15, 25]. Однак сучасна клінічна практика часто не забезпечує підвищених харчових потреб глибоко недоношених новонароджених, особливо в перші дні життя [12], а темпи їх постнатального фізичного розвитку (ПФР) продовжують значно поступатися еталонним показникам внутрішньоутробного росту плодів того ж гестаційного віку [20, 25]. Це відставання зберігається не лише протягом усього періоду первинної госпіталізації, але й після виписки дитини додому, а це визначає додатковий ризик для її здоров'я і розвитку [6]. Причини затримки ПФР недоношених немовлят можуть бути різними, однак більшість випадків пов'язані з недостатнім харчуванням [3] унаслідок неповноцінності виключно парентерального введення нутрієнтів, пізнього початку і/або недостатнього за об'ємом ентерального харчування (ЕХ), підвищених метаболічних потреб і необхідності обмежувати добове надходження рідини в найменших хворих дітей. Хоча споживання основних харчових речовин й енергії можна забезпечити за рахунок парентерального харчування, якщо недоношену дитину не годувати ентерально, порушується ріст і розвиток травного каналу,

виникає дисфункція кишкового бар'єру, знижується ферментативна активність, формується патологічна бактеріальна колонізація [27]. Відповідно ранній початок і регульоване швидке збільшення об'єму ЕХ пов'язані з кращими толерантністю і показниками фізичного розвитку глибоко недоношених немовлят [23]. Водночас, пізній початок ЕХ може призводити до ускладнень, пов'язаних із повним парентеральним харчуванням, вищого рівня захворюваності, повільнішого досягнення повного добового об'єму харчування і відповідно до нижчих темпів постнатального росту.

Однією з найважливіших причин, що перешкоджає ранньому початку ЕХ, є «фізіологічна» нездатність незрілої дитини в перші дні, а інколи й тижні постнатального життя, споживати їжу ентерально (сповільнене звільнення шлунка, порушена перистальтична активність тощо). Таку нездатність називають «зниженою толерантністю до ентерального харчування». Існують різні визначення цього стану, однак усі вони найчастіше ґрунтуються на оцінці кількості, кольору і патологічних домішок шлункового залишку (ШЗ) перед наступним годуванням дитини, а також таких супутніх клінічних ознак, як збільшення об'єму живота, блювота, апное з брадикардією тощо [18]. Автори концептуального аналізу «феномену зниженої толерантності до ентерального харчування» визначають останній як нездатність передчасно народженої дитини перетравлювати молоко (суміш), що виявляється певни-

ми клінічними ознаками (збільшення об'єму живота ( $\geq 2$  см) і/або блювота перетравленим молоком, а також ШЗ  $>50\%$  від попереднього об'єму годування) і порушує план харчування [22]. Оскільки подібні клінічні симптоми можуть супроводжувати розвиток некротизуючого ентероколіту — одного з найнебезпечніших захворювань неонатального періоду, у разі виникнення відповідних клінічних ознак лікарі часто відмінюють годування або зменшують їх об'єм, що затримує досягнення потрібного добового об'єму ЕХ, збільшує тривалість госпіталізації, підвищує ризик затримки ПФР тощо [11, 14].

Таким чином, поліпшення толерантності до раннього ЕХ глибоко недоношених новонароджених є важливим науково-практичним завданням, вирішення якого сприятиме досягненню кращих результатів виходжування цієї категорії пацієнтів найвищого перинатального ризику. В якості потенційних лікувальних заходів, спрямованих на підвищення толерантності до ЕХ, оцінювались використання сумішей з гідролізованим білком [28], призначення лактази [29], прокінетиків, зокрема, еритроміцину [24, 30], про- і пребіотиків [30], спеціальних клізм (гліцерин, рентгеноконтрастних речовин тощо) [14, 19], однак жоден із них поки не рекомендується для рутинного застосування [14].

Відомо, що годування грудним молоком найкраще толерується передчасно народженою дитиною [8, 15], однак материнське молоко в перші дні життя часто недоступне. Водночас, у кількох дослідженнях показано, що споживання гідролізованого білка коров'ячого молока недоношеними новонародженими стимулює спороження шлунка [1], прискорює пасаж суміші травним каналом [5, 17], зменшує кількість епізодів гастроезофагеального рефлюксу [10], сприяє збільшенню кількості дефекацій і розм'якшенню випорожнень [4], а також скорочує період досягнення повного добового об'єму ЕХ [16]. Ці дослідження виконувались переважно з продуктами, які за своїм складом істотно відрізнялись від сучасних спеціальних сумішей для передчасно народжених дітей, а також в умовах клінічної практики, яка не відповідає сучасним вимогам. Однак, враховуючи численні позитивні ефекти споживання гідролізованого білка, вивчення клінічної ефективності сучасних спеціальних сумішей з гідролізованим сироватковим білком у профілактиці зниженої толерантності до ЕХ в глибоко недоношених новонароджених є надзвичайно актуальним.

**Мета** роботи — оцінити клінічну ефективність спеціальної суміші для недоношених немовлят, що містить гідролізований сироватковий білок, порівняно зі стандартною спеціальною сумішшю в поліпшенні толерантності до раннього ЕХ глибоко недоношених новонароджених дітей.

**Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням перебували 69 передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) у період з 01.05.2014 р. до 31.12.2014 р. Відразу після госпіталізації і встановлення відповідності критеріям залучення у дослідження їх рандомізовано розподіляли в одну із двох груп залежно від того, якою сумішшю їх мали годувати до моменту досягнення повного мінімального добового об'єму харчування (ПДОХ). Повним мінімальним добовим об'ємом харчування вважали 150 мл/кг/добу. Рандомізацію здійснювали за допомогою генерованого комп'ютером ряду випадкових чисел.

Критеріями залучення у дослідження були: 1) відсутність материнського молока й інформована згода батьків на годування дитини сумішшю; 2) маса тіла дитини при народженні  $<1500$  г; 3) гестаційний вік  $<32$  тиж.; 4) хронологічний вік  $<2$  днів; 5) відсутність протипоказань до ЕХ; 6) відсутність значних вад розвитку. Критерієм виключення із дослідження була смерть дитини. Відповідно дев'ять померлих дітей були виключені з дослідження.

Від моменту залучення в дослідження до досягнення ПДОХ немовлят з основної групи годували виключно сумішшю Хумана 0-VLB (Humana, Німеччина), яка містить 3,1 г гідролізованого сироваткового білка на 100 мл і за своїм складом відповідає харчовим потребам глибоко недоношених немовлят. У цей період не дозволялось використовувати інші продукти харчування. Немовлят у контрольній групі годували будь-якою іншою спеціальною сумішшю, призначеною для недоношених новонароджених, без гідролізованого білка. До досягнення ПДОХ у цій групі також не можна було змінювати суміш. Упродовж дослідження дітям в обох групах заборонялось призначати лактазу, прокінетики. Усі немовлята, залучені в дослідження, отримували пробіотики.

Призначення ЕХ, оцінку толерантності і збільшення ПДОХ в обох групах здійснювали за єдиним протоколом. Зокрема, за умови прийнятної толерантності до ЕХ ПДОХ збільшували на 10–20 мл/кг. У випадках зниженої толерантності не збільшували або зменшували об'єм годування, або відмінювали ЕХ. Клінічними ознаками зниженої толерантності до ЕХ вважали ШЗ  $\geq 50\%$  від об'єму попереднього годування, збільшення об'єму живота ( $\geq 2$  см) і/або блювоту перетравленим молоком [2, 22]. Фіксували всі епізоди зниженої толерантності до ЕХ, їх тривалість і особливості, зокрема, характеристики шлункового залишку, наявність супутніх системних або місцевих симптомів тощо.

Таблиця 1

**Порівняльна частота основних перинатальних чинників ризику у сформованих групах\***

Чинник ризику	Основна група (n=35)	Контрольна група (n=25)	p
Обтяжений медичний і/або акушерський анамнез матері	23 (65,71)	16 (64,0)	$> 0,05$
Багатоплідна вагітність	13 (37,14)	1 (4,0)	$< 0,01$
Штучно індукована вагітність	7 (20,0)	1 (4,0)	$> 0,05$
Ускладнений перебіг вагітності	27 (77,14)	18 (72,0)	$> 0,05$
Антенатальне призначення стероїдів	28 (80,0)	16 (64,0)	$> 0,05$
Кесарів розтин	15 (42,86)	15 (60,0)	$> 0,05$
Ускладнення пологів	20 (57,14)	18 (72,0)	$> 0,05$
Реанімаційна допомога новонародженому	15 (42,86)	12 (48,0)	$> 0,05$
Інтубація трахеї під час реанімаційної допомоги	3 (8,57)	5 (20,0)	$> 0,05$
Кількість дітей з оцінкою за Апгар на 5 хв. $>5$ балів	30 (85,71)	21 (84,0)	$> 0,05$
Кількість хлопчиків	21 (60,0)	16 (64,0)	$> 0,05$

Примітка: \* — зазначено кількість випадків, у дужках — відсотки.

Таблиця 2

## Порівняльна характеристика основних лікувальних заходів у сформованих групах

Лікувальний захід	Основна група (n=35)	Контрольна група (n=25)	p
Сурфактантна терапія*	7 (20,0)	10 (40,0)	> 0,05
ШВЛ*	14 (40,0)	18 (72,0)	< 0,05
Загальна тривалість ШВЛ, год.**	21,5 [5,0-81,0]	27,5 [10,0-143,0]	> 0,05
Неінвазивна ШВЛ*	15 (42,86)	14 (56,0)	> 0,05
Створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP)*	33 (94,29)	24 (96,0)	> 0,05
Кількість днів антибіотикотерапії***	42,26 (14,94)	43,16 (12,89)	> 0,05
Тривалість лікування у ВІТН**	10,0 [7,0-13,0]	10,0 [7,0-13,0]	> 0,05

Примітки: \* — зазначено кількість випадків, у дужках — відсотки; \*\* — зазначено медіану, у дужках — нижній і верхній квартилі; \*\*\* — зазначено середнє, у дужках — стандартне квадратичне відхилення (SD).

Таблиця 3

## Порівняльна захворюваність у сформованих групах\*

Захворювання	Основна група (n=35)	Контрольна група (n=25)	p
Замалі для терміну гестації	4 (11,43)	5 (20,0)	> 0,05
Респіраторний дистрес-синдром 3-4-ї стадії	5 (14,29)	6 (24,0)	> 0,05
Відкрита артеріальна протока	2 (5,71)	0 (0)	> 0,05
Бронхолегенева дисплазія	2 (5,71)	3 (12,0)	> 0,05
Некротизуючий ентероколіт	0 (0)	1 (4,0)	> 0,05
Неонатальний сепсис	9 (25,71)	11 (44,0)	> 0,05
Внутрішньошлуночковий крововилив 3-4-го ступеня	2 (5,71)	1 (4,0)	> 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	2 (5,71)	1 (4,0)	> 0,05
Затримка ПФР у скоригованому віці 36 тиж.	15 (45,45)	13 (56,52)	> 0,05
Затримка ПФР на момент виписки	16 (47,06)	12 (48,0)	> 0,05

Примітки: \* — зазначено кількість випадків, у дужках — відсотки.

Основним (первинним) критерієм ефективності був вік дитини на момент досягнення ПДОХ. Крім того, у групах порівнювали кількість і тривалість епізодів зменшення об'єму або відміни ЕХ, захворюваність, а також ПФР [13] до досягнення скоригованого віку (СВ) 36 тиж. або моменту виписки дитини зі стаціонару.

У роботі використано стандартні методи описового і порівняльного статистичного аналізу із застосуванням критеріїв  $\chi^2$ , Ст'юдента і Манна-Уїтні. Показники, які характеризують нормальний розподіл даних, представлено як середнє  $\pm$  стандартне квадратичне відхилення (SD). Непараметричні показники подано як медіану [нижній — верхній квартилі]. Усі результати вважали достовірними, якщо  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

У підсумковому аналізі використано дані 35 дітей, яких годували сумішшю Хумана 0-VLB (основна група), і 25 немовлят (контрольна група), які отримували стандартні спеціальні суміші для недоношених немовлят.

Сформовані групи не відрізнялись за поширеністю більшості найважливіших перинатальних чинників ризику (табл. 1), особливостями лікування (табл. 2) і захворюваністю до моменту виписки з відділення (табл. 3). Значно більше дітей в основній групі народились від багатоплідних вагітностей (табл. 1).

Середній гестаційний вік дітей в основній і контрольній групі становив відповідно  $29,37 \pm 1,73$  тиж. проти  $29,28 \pm 1,54$  тиж., а маса тіла при народженні —  $1183,43 \pm 199,03$  г проти  $1198,00 \pm 215,91$  г ( $p > 0,05$  для обох показників). Жодна дитина під час первинної стабілізації стану в пологовому приміщенні не потребувала непрямомасажу серця. Немовлята з основної групи були госпіталізовані у ВІТН ЛОКЛ через  $3,39 \pm 2,90$  год., а контрольні діти — через  $3,0 \pm 2,41$  год. після народження ( $p > 0,05$ ).

У дітей з контрольної групи частіше діагностували тяжкий респіраторний дистрес-синдром, вони частіше потребували сурфактантної терапії і штучної вентиляції легень (ШВЛ). Однак відмінності, за винятком потреби у ШВЛ, були незначущими. Крім того, діти потребували лікування у ВІТН протягом однакового періоду часу (табл. 2). Групи також не відрізнялись між собою за частками дітей, які потребували лікування з використанням неінвазивної ШВЛ і/або створення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (табл. 2).

Усім дітям від моменту госпіталізації у ВІТН призначали парентеральне харчування (розчин глюкози, педіатричну суміш амінокислот, розчини електролітів). Лише у 2 новонароджених (по одній дитині в кожній групі) була можливість використати жирову емульсію. Групи не відрізнялись за добовим об'ємом рідини, який вводили внутрішньовенно, концентрацією глюкози й амінокислот в основному розчині в перші 14 днів життя. Тривалість парентерального харчування становила  $12,37 \pm 6,92$  дня в основній групі проти  $12,2 \pm 7,42$  дня в контрольній групі ( $p > 0,05$ ).

Ентеральне харчування у всіх випадках розпочинали в перший день життя, щоденно збільшуючи добовий об'єм за умови прийнятної толерантності. Загалом клінічні ознаки зниженої толерантності до ЕХ виявляли у 20 (57%) новонароджених, яких годували гідролізованим сироватковим білком, і в 15 (60%) контрольних немовлят ( $p > 0,05$ ). Групи не відрізнялись за кількістю епізодів зниженої толерантності до ЕХ, однак у дітей, яких годували гідролізованим сироватковим білком, відповідні клінічні ознаки з'являлись порівняно пізніше (табл. 4). За винятком однієї дитини в контрольній групі, в якій діагностували некротизуючий ентероколіт, усі інші випадки зниження толерантності до ЕХ не супроводжувались появою системних або місцевих симптомів. Зелений колір ШЗ короткочасно спостерігали лише у двох немовлят.



Таблиця 4

Основні показники, що характеризують ентеральне харчування у сформованих групах

Показник	Основна група (n=35)	Контрольна група (n=25)	p
Вік дітей на момент досягнення добового об'єму харчування 150 мл/кг*	12,46 (5,2)	14,4 (6,76)	> 0,05
Кількість дітей з ознаками зниженої толерантності до ЕХ***	20 (57)	15 (60)	> 0,05
Кількість епізодів зниженої толерантності до ЕХ**	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	> 0,05
Вік на момент виникнення першого епізоду зниженої толерантності до ЕХ, дні*	9,65 (6,35)	6,067 (3,88)	> 0,05
Загальна тривалість періоду зниженої толерантності до ЕХ, дні**	2,5 (1,0-4,5)	2,0 (1,0-5,0)	> 0,05
Кількість дітей, яким відміняли ЕХ***	6 (17,4)	9 (36,0)	> 0,05
Кількість епізодів відміни ЕХ**	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	> 0,05
Вік дітей на момент досягнення максимального добового об'єму харчування, дні*	49,69 (21,14)	53,4 (20,16)	> 0,05
Тривалість годування через зонд, дні*	44,53 (19,36)	45,84 (17,78)	> 0,05
Кількість дітей, яких годували грудним молоком***	18 (51,43)	13 (52,0)	> 0,05

Примітки: \* – зазначено середнє, у дужках – стандартне квадратичне відхилення (SD); \*\* – зазначено медіану, у дужках – нижній і верхній квартилі; \*\*\* – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Зменшували об'єм годування або припиняли ЕХ в обох групах протягом приблизно однакового періоду часу. Водночас потреба відміняти ЕХ виникала майже удвічі частіше в дітей, які отримували стандартну суміш (36% проти 17%;  $p < 0,1$ ). Тим не менше, за основним критерієм ефективності досліджувані два типи сумішей статистично

вірогідно не відрізнялись – вік дітей на момент досягнення ПДОХ був меншим в основній групі ( $12,46 \pm 5,2$  дня проти  $14,4 \pm 6,76$  дня), однак відмінність не була статистично достовірною ( $p = 0,21$ ). В основній групі також недостовірно скоріше досягали і максимального добового об'єму харчування (табл. 4).

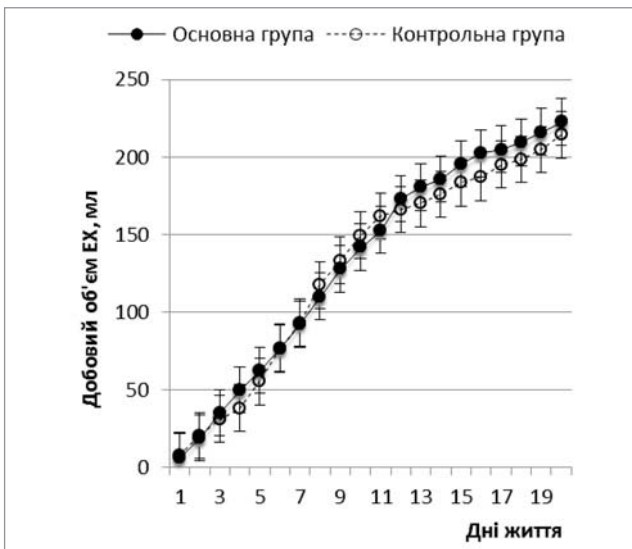


Рис. 1. Середні добові об'єми ентерального харчування протягом перших 20 днів життя у групах ( $p > 0,05$ )

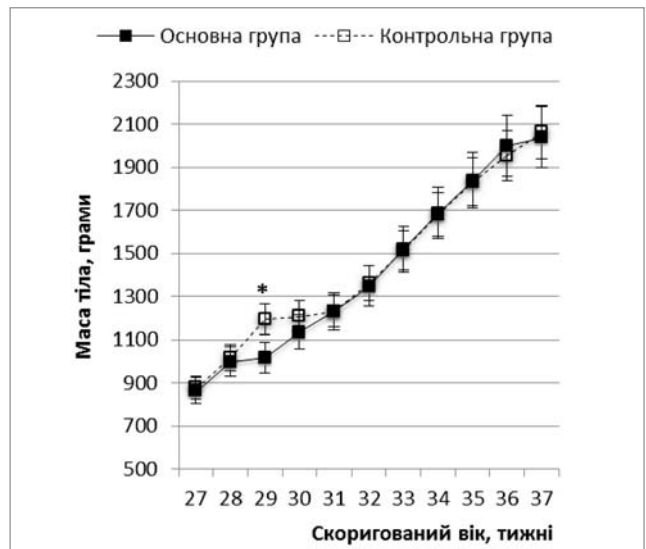


Рис. 2. Порівняльна динаміка збільшення маси тіла у групах ( $p > 0,05$ ; \* —  $p < 0,05$ )

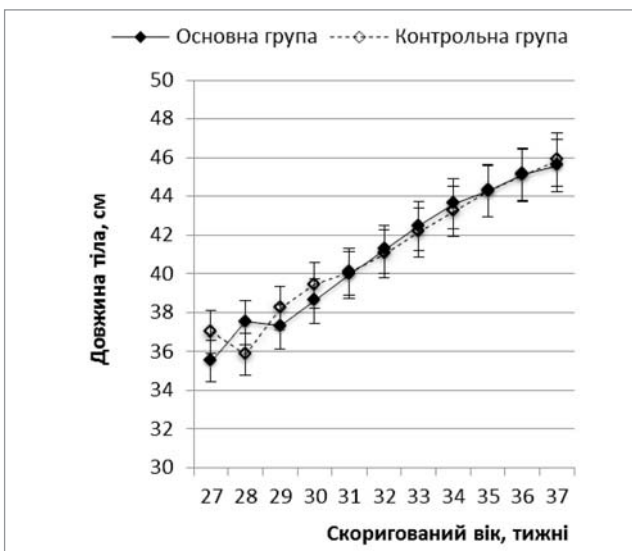


Рис. 3. Порівняльна динаміка збільшення довжини тіла у групах ( $p > 0,05$ )

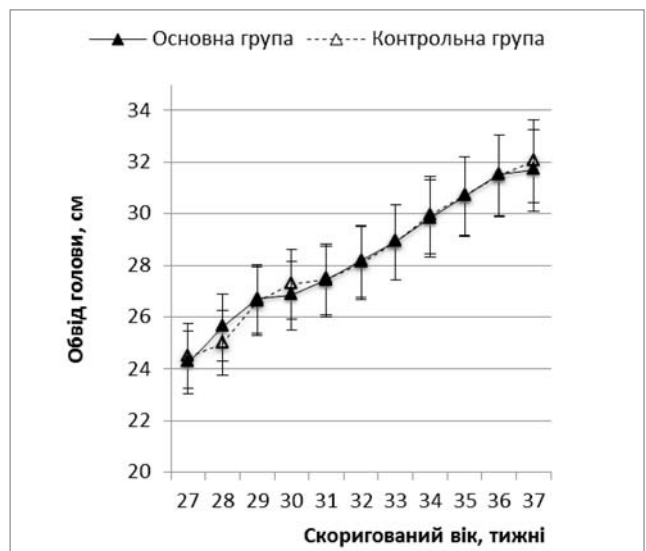


Рис. 4. Порівняльна динаміка об'єму голови у групах ( $p > 0,05$ )

Середні добові об'єми ЕХ протягом перших 20 днів життя у групах не відрізнялись (рис. 1), так само як не відрізнялись і темпи збільшення маси (рис. 2), довжини тіла (рис. 3) й об'єму голови (рис. 4).

Результати цього дослідження підтвердити висновки W.A. Mihatsch та співавт. про те, що годування глибоко недоношених немовлят спеціальною сумішшю з гідролізованим білком дає змогу приблизно на 2 дні швидше досягнути ПДОХ [17]. Водночас величина SD для цього показника у нашому дослідженні (приблизно 6 днів) перевищила відповідну величину SD у дослідженні W.A. Mihatsch та співавт., а тому розрахована кількість пацієнтів виявилась недостатньою для отримання вірогідного результату.

Свого часу існували сумніви щодо можливості забезпечити харчові потреби немовлят з дуже малою масою сумішами, що містять гідролізований білок [28]. Це було пов'язано з тим, що історично суміші з гідролізованим білком були розроблені для дітей, які не могли перетравлювати білок або страждали на тяжку алергію до інтактного білка коров'ячого молока. Очевидно, що такі спеціальні харчові продукти не були призначені для забезпечення специфічних підвищених харчових потреб передчасно народжених немовлят, а тому їх використання супроводжувалось негативними наслідками [28]. Однак на сьогодні для цієї категорії пацієнтів створено нову генерацію продуктів спеціального харчування, які містять стовідсотковий гідролізований сироватковий білок, а також усі інші необхідні нутрієнти, споживання яких повністю забезпечує специфічні харчові потреби.

У недоношених дітей, яких годували сучасними сумішами з гідролізованим білком, виявлялись належні концентрації амінокислот в плазмі крові, адекватна затримка азоту після відповідної корекції, і навіть тенденція до вищої абсорбції кальцію [9, 21, 26]. Єдине дослідження, автори якого спостерігали за фізичним розвитком передчасно народжених немовлят протягом 12 тиж., не виявило недолі-

ків суміші з гідролізованим білком порівняно зі стандартною сумішшю [9]. У наших дітей, які споживали гідролізований білок, також зафіксовано параметри фізичного розвитку, які відповідали показникам немовлят на стандартному харчуванні. Водночас слід враховувати, що понад 92% (33) дітей з основної групи після досягнення добового об'єму ЕХ 150 мл/кг (у середньому 12 днів) решта часу отримували стандартні суміші для недоношених немовлят.

Таким чином, результати нашого дослідження вказують на те, що використання для початкового ЕХ глибоко недоношених новонароджених спеціальної суміші Хумана 0-VLB, яка містить гідролізований білок, може мати переваги в контексті швидшого досягнення повного добового об'єму ЕХ.

Точний механізм, за допомогою якого гідролізований сироватковий білок може поліпшувати толерантність до початкового ЕХ, невідомий. По-перше, порушення всмоктування поживних речовин може збільшувати порожнинне осмотичне навантаження і прискорювати кишковий транзит. По-друге, показано, що гідролізований білок у суміші може індукувати вищий рівень мотиліну, ніж нативний білок. Нарешті, гідроліз білка може прискорювати шлунково-кишковий транзит унаслідок зниженої активності агоністів опіоїдних рецепторів ( $\beta$ -казоморфінів), які походять із молочних білків [16].

## Висновки

Використання суміші Хумана 0-VLB, що містить гідролізований білок та інші нутрієнти в кількості, що відповідає потребам глибоко недоношених дітей, порівняно зі стандартною сумішшю для недоношених немовлят поліпшує толерантність до ЕХ і сприяє швидшому досягненню його повного об'єму, забезпечуючи такі самі показники фізичного розвитку. Відповідно, суміш Хумана 0-VLB доцільно використовувати для початкового ЕХ глибоко недоношених новонароджених у разі недоступності молока матері з будь-якої причини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Billeaud C. Gastric emptying in infants with or without gastro-oesophageal reflux according to the type of milk / C. Billeaud, J. Guillet, B. Sandler // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1990. — Vol. 44. — P. 577—583.
2. Carter B.M. Feeding intolerance in preterm infants and standard of care guidelines for nursing assessments / B.M. Carter // *Newborn & Infant Nursing Reviews.* — 2012. — Vol. 12. — P. 187—201.
3. Corpeleijn W.E. Optimal growth of preterm infants / W.E. Corpeleijn, S.M. Kouwenhoven, J.B. van Goudoever // *World Rev Nutr. Diet.* — 2013. — Vol. 106. — P. 149—155.
4. Effect of infant formula on stool characteristics of young infants / J.S. Hyams, W.R. Treem, N.L. Etienne [et al.] // *Pediatrics.* — 1995. — Vol. 95. — P. 50—54.
5. Effects of extensively hydrolyzed protein formula on feeding and growth in preterm infants: a multicenter controlled clinical study / M.X. Yu, S.Q. Zhuang, D.H. Wang [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* — 2014. — Vol. 16 (7). — P. 684—690.
6. Embleton N.E. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? / N.E. Embleton, N. Pang, R.J. Cooke // *Pediatrics.* — 2001. — Vol. 107. — P. 270—273.
7. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] // *JPGN.* — 2010. — Vol. 50. — P. 85—91.
8. ESPGHAN Committee on Nutrition. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — 2009. — Vol. 49. — P. 112—125.
9. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas: the effect on growth rate, protein metabolism indices, and plasma amino acid concentrations / H. Szajewska, P. Albrecht, B. Stoitiska [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — Vol. 32. — P. 303—309.
10. Extensively hydrolyzed protein formula reduces acid gastro-esophageal reflux in symptomatic preterm infants / L. Corvaglia, F. Mariani, A. Aceti [et al.] // *Early Hum Dev.* — 2013. — Vol. 89 (7). — P. 453—455.
11. Fanaro S. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants / S. Fanaro // *J. Maternal-Fetal and Neonat. Medicine.* — 2012. — Vol. 25 (S4). — P. 54—56.
12. Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice / W.E. Corpeleijn, M.J. Vermeulen, C.H. van den Akker, J.B. van Goudoever // *Ann. Nutr. Metab.* — 2011. — Vol. 58 (Suppl. 1). — P. 20—29.
13. Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // *BMC Pediatrics.* — 2013. — Vol. 13. — P. 59—72.
14. Groh-Wargo S. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit / S. Groh-Wargo, A. Sapsford // *Nutrition in Clinical Practice.* — 2009. — Vol. 24. — P. 363—376.
15. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries. — WHO, 2011. — 51 p.
16. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants / W.A. Mihatsch, A.R. Franz,

- J. Hogel, F. Pohlandt // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 110. — P. 1199—1203.
17. Hydrolyzed protein accelerates the gastro-intestinal transport of formula in preterm infants / W.A. Mihatsch, J. Hogel, F. Pohlandt // *Acta Paediatr.* — 2001. — Vol. 90. — P. 196—198.
  18. Jadcherla S.R. Studies of feeding intolerance in very low birth weight infants: definition and significance / S.R. Jadcherla, R.M. Kliegman // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 109. — P. 516—517.
  19. Livingston M.N. Glycerin enemas and suppositories in premature infants: a meta-analysis / M.H. Livingston, A.C. Shawyer, P.L. Rosenbaum // *Pediatrics*. — 2015. — Vol. 135. — P. 1093—1106.
  20. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants / R.A. Ehrenkranz, N. Younes, J.A. Lemons [et al.] // *Pediatrics*. — 1999. — Vol. 104. — P. 280—289.
  21. Mihatsch W.A. Protein hydrolysate formula maintains homeostasis of plasma amino acids in preterm infants / W.A. Mihatsch, F. Pohlandt // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1999. — Vol. 29. — P. 406—410.
  22. Moore T.A. Feeding intolerance: a concept analysis / T.A. Moore, M.E. Wilson // *Adv. Neonatal Care*. — 2011. — Vol. 11. — P. 149—154.
  23. Morgan J. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / J. Morgan, L. Young, W. McGuire // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Issue 3. — Art. No.: CD001241.
  24. Ng E. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants / E. Ng, V.S. Shah // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. — Issue 3. — Art. No.: CD001815.
  25. Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines / Ed. by R.C. Tsang, R. Uauy, B. Koletzko, S.H. Zlotkin. — 2nd ed. — Cincinnati: Digital Educational Publishing, 2005. — 409 p.
  26. Nutritional efficacy of preterm formula with partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study / J.C. Picaud, J. Rigo, S. Normand [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — Vol. 32. — P. 555—561.
  27. Scientifically based strategies for enteral feeding in premature infants / L.A. Parker, J. Neu, R.M. Torrazza, Y. Li // *NeoReviews*. — 2013. — Vol. 14. — P. e350—359.
  28. Szajewska H. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas / H. Szajewska // *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2007. — Vol. 45. — P. S183.
  29. Tan-Dy C.R.Y. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants / C.R.Y. Tan-Dy, A. Ohlsson // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2013. — Issue 3. — Art. No.: CD004591.
  30. Young T.E. Pharmacology review: pharmacologic treatment of feeding intolerance in neonates / T.E. Young // *NeoReviews*. — 2010. — Vol. 11. — P. e139—e143.

### Клиническая эффективность смеси с гидролизированным белком в профилактике сниженной толерантности к энтеральному питанию у недоношенных новорожденных с очень низкой массой

*Д.О. Добрянский, О.В. Новикова, О.П. Борисюк, Ю.Ю. Дубровна, З.В. Салабай*

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Львовская областная клиническая больница, г. Львов, Украина

**Цель** — оценить клиническую эффективность специальной смеси для недоношенных младенцев, что содержит гидролизированный сывороточный белок, по сравнению со стандартной специальной смесью в улучшении толерантности глубоко недоношенных новорожденных к раннему энтеральному питанию.

**Пациенты и методы.** Всех недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела ( $n=69$ ), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии новорожденных и отвечали критериям привлечения, рандомизировано распределяли в одну из двух групп в зависимости от того, какой смесью их кормили к моменту достижения полного суточного объема питания. Основным критерием эффективности был возраст ребенка на момент достижения полного суточного объема питания (150 мл/кг/сутки). Кроме того, в группах сравнивали количество и длительность эпизодов уменьшения объема или отмены энтерального питания, а также показатели физического развития и основную заболеваемость. Суточный объем питания увеличивали на 10–20 мл/кг в соответствии со стандартным протоколом. При отсутствии увеличения охвата живота  $>2$  см и рвоты желудочный остаток до 50% от объема предыдущего кормления считали приемлемым. В случаях сниженной толерантности не увеличивали или уменьшали объем кормления, или отменяли энтеральное питание. Девять умерших детей были исключены из исследования.

**Результаты.** В итоговом анализе использованы данные 35 детей, которых кормили гидролизированным сывороточным белком (смесь Хумана 0-VLB, 3,1 г белка/100 мл) (основная группа), и 25 младенцев (контрольная группа), которые получали стандартную специальную смесь. Всех детей начинали кормить в первый день жизни. Группы не отличались по массе тела, гестационному возрасту или необходимости реанимации после рождения. Возраст детей на момент достижения полного суточного объема питания был меньше в основной группе ( $12,46 \pm 5,2$  дня против  $14,4 \pm 6,76$  дня), но отличие не было статистически достоверным ( $p=0,21$ ). Клинические признаки сниженной толерантности к энтеральному питанию выявлены у 20 (57%) новорожденных, которых кормили гидролизированным сывороточным белком, и в 15 (60%) контрольных младенцев ( $p>0,05$ ), но необходимость отменять энтеральное питание возникла почти вдвое чаще у детей, которые получали стандартную специальную смесь (36% против 17%;  $p<0,1$ ). Уменьшали объем питания или прекращали энтеральное питание в обеих группах в течение приблизительно того же периода времени. Группы также не отличались по показателям физического развития до момента выписки и заболеваемостью.

**Выводы.** Использование смеси Хумана 0-VLB, что содержит гидролизированный белок в количестве, которое отвечает потребностям глубоко недоношенных детей, по сравнению со стандартной смесью для недоношенных младенцев улучшает толерантность к энтеральному питанию и способствует более скорому достижению его полного объема, обеспечивая такие же показатели физического развития.

**Ключевые слова:** смесь для недоношенных детей с гидролизированным белком, Хумана 0-VLB, сниженная толерантность к энтеральному питанию, недоношенные младенцы с очень низкой массой тела.

### Clinical effectiveness of hydrolyzed protein preterm formula in prevention of feeding intolerance in preterm very low birth weight infants

*D. Dobryansky, O. Novikova, O. Borysiuk, Y. Dubrovna, Z. Salabay*

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

**The aim** of this open randomized study was to investigate whether hydrolyzed protein preterm infant formula improves early feeding tolerance compared with standard preterm infant formula.

**Patients and methods.** The all very low birth weight infants (n=69) admitted to the NICU were randomly assigned to receive hydrolyzed protein preterm infant formula (3.1 g of protein/100 ml) or standard preterm infant formula if human milk was not available. They were fed with the predetermined formula until the full enteral volume was reached. Nine infants who died were excluded. Primary study outcome was the infant's age in which full enteral volume (150 mL/kg birth weight/d) was achieved. Number and duration of episodes of enteral volume reduction or withholding and postnatal growth rates were compared as well. Daily volume was advanced by 10–20 ml/kg according to the standard protocol. Preprandial gastric residuals up to 50% of the previous feed were tolerated if it was neither increase of abdominal girth >2 cm nor vomiting; otherwise, feedings were reduced or withheld.

**Results.** Thirty five and 25 (hydrolyzed protein preterm infant formula vs standard preterm infant formula) infants were enrolled into final analysis. Formula bolus feeding was started in all infants on the first day of life. There was no significant difference with regard to birth weight, gestational age, and need for resuscitation at birth. The infant's age in which full enteral volume was reached was lower with hydrolyzed protein preterm infant formula feeding (12.46 [5.2] vs 14.4 [6.76] days) but the difference was not statistically significant (p=0.21). Any failure to increase daily volume was seen in 20 (57%) newborns fed with hydrolyzed protein preterm infant formula and in 15 (60%) control infants (p>0.05), but feeding was withheld almost 2 times more often in infants fed with standard preterm infant formula as compared to hydrolyzed protein preterm infant formula (36% vs 17%; p<0.1). Enteral volume was reduced or withheld for the similar period of time. The patterns of postnatal physical growth were identical in the groups and there was no difference in any clinically significant outcomes.

**Conclusions.** Hydrolyzed protein preterm infant formula can improve the feeding tolerance and enable a more rapid establishment of full enteral feeding in very low birth weight infants compared with standard preterm infant formula. There is no growth concerns of very low birth weight infants fed with the hydrolyzed protein preterm infant formula containing high concentration of serum protein.

**Key words:** hydrolyzed protein preterm formula, enteral feeding intolerance, preterm very low birth weight infants.

#### Сведения об авторах:

**Добрянський Д.О.** — д.мед.н., проф. каф. педиатрії Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адрес: г. Львів, ул. П. Орлика, 4; тел. +38 (032) 291-78-51.

**Новікова О.В.** — каф. педиатрії Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адрес: г. Львів, ул. П. Орлика, 4; тел. +38 (032) 291-78-51.

**Борисюк О.П.** — каф. педиатрії Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адрес: г. Львів, ул. П. Орлика, 4; тел. +38 (032) 291-78-51.

**Дубровна Ю.Ю.** — каф. педиатрії Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адрес: г. Львів, ул. П. Орлика, 4; тел. +38 (032) 291-78-51.

**Салабай З.В.** — каф. педиатрії Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адрес: г. Львів, ул. П. Орлика, 4; тел. +38 (032) 291-78-51.

Статья поступила в редакцию 18.02.2016 г.

## НОВОСТИ

### Врачи Института им.Шалимова впервые в Украине выполнили трансплантацию лёгких

Врачи Национального Института хирургии и трансплантологии имени А.Шалимова впервые в Украине выполнили трансплантацию легких 29-летней больной с легочной гипертензией от живых родственных доноров.

Как сообщили в пресс-службе Министерства здравоохранения, донорами трансплантатов (нижних долей легких) выступили отец и мать пациентки.

В общей сложности все этапы операции длились более 26 часов, в проведении операции были задействованы более 50 специалистов института.

«На сегодняшний день состояние реципиента и доноров соответствует времени и тяжести перенесенного оперативного вмешательства», — говорится в сообщении.

В Минздраве напомнили, что трансплантация легких — высокоспециализированный метод лечения больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, муковисцидозом, идиопатической легочной гипертензией и тому подобное.

В большинстве случаев трансплантируются донорские легкие изъятые от посмертного донора. Операции по трансплантации легких от живых родственных доноров проводятся в случае отсутствия трупного донорского органа. Они являются сверхсложными и требуют высочайшего хирургического профессионализма и четкой организации всего трансплантационного процесса.

На сегодняшний день в трансплантации легких и органокомплекса сердце-легкие, по данным ведомства, в Украине нуждаются более 1000 больных.

*Источник: med-expert.com.ua*



УДК 616.248-053.3/5:614.1:313.1(477)

Ю.Г. Антипкін, Н.Г. Чумаченко, Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин

## Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):95-99;doi 10.15574/PP.2016.65.95

**Мета** — представити ретроспективне вивчення захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп за даними офіційної державної статистичної звітності МОЗ України за період 2005–2014 рр.

**Пацієнти та методи.** Проведено ретроспективний аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп та регіонів України за період 2005–2014 рр.

**Результати.** В Україні за період 2012–2014 рр. виявлено тенденцію до зниження показників щодо бронхіальної астми: захворюваності — на 11,9%, поширеності — на 11,4%, максимальне зниження показників зафіксовано у віковій групі 0–6 років на 19,6% і 17% відповідно. Найвищі показники захворюваності на бронхіальну астму зареєстровано у віковій групі 7–14 років (0,7–0,64 на 1000 дітей), а поширеності — серед дітей віком 15–17 років (9,22–8,66 на 1000 дітей).

**Висновки.** Проведений аналіз статистичних показників свідчить про проблему гіподіагностики бронхіальної астми в дітей України.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, захворюваність, поширеність хвороб, дитяче населення, тенденції.

### Вступ

Захворювання органів дихання посідають одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності дитячого віку. Поряд із гострою патологією дихальних шляхів значну частину в структурі цих захворювань становлять рецидивні та хронічні хвороби, серед яких найбільш поширеною залишається бронхіальна астма (БА).

Бронхіальна астма в дітей є вагомою медико-соціальною проблемою для педіатрії, що обумовлено її суттєвим впливом на якість життя хворих і значними економічними втратами. Так, у 2011 р. на нараді ООН по неінфекційних захворюваннях зосереджено увагу на збільшенні загрози БА для глобального здоров'я населення, соціального благополуччя та економічного розвитку [3].

Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових ефективних лікарських препаратів, освіченість хворих і лікарів, створення спеціальних програм ВООЗ, до теперішнього часу не вдається взяти під контроль захворюваність на БА. За даними епідеміологічних досліджень, рівень поширеності БА у світі коливається в межах від 1 до 18%, а серед дітей — від 5 до 10%. Питома вага БА від усієї патології органів дихання становить від 0,6 до 2% [1, 2, 5]. Особливу значимість проблемі БА в дітей надає положення, згідно з яким, рецидивні хвороби органів дихання в дітей є початком хронічної бронхолегеневої патології дорослого періоду життя.

**Мета** роботи — представити ретроспективне вивчення захворюваності та поширеності БА в дітей різних вікових груп за даними офіційної державної статистичної інформації МОЗ України.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз захворюваності та поширеності БА в дітей різних вікових груп по регіонах України за період 2005–2014 рр.

### Результати дослідження та їх обговорення

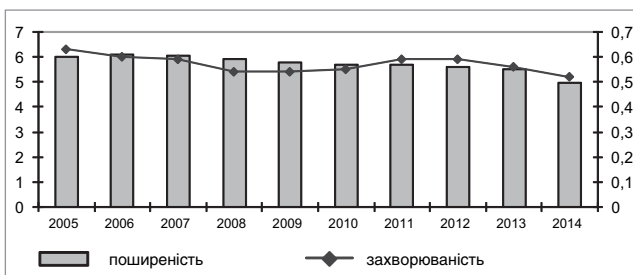
Захворюваність та поширеність хвороб є одними з основних показників стану здоров'я дорослого та дитячого населення. На рисунку 1 наведено динаміку даних показників за період 2005–2014 рр.

При аналізі динаміки статистичних показників встановлено, що у 2005–2006 рр. показник поширеності БА серед дітей в Україні підвищився на 1,6% (з 5,99 до 6,09). У наступні роки спостерігалася чітка тенденція до зниження показника. А за дев'ять років поширеність зменшилася на 18,4% (з 6,09 до 4,94 на 1000 дитячого населення).

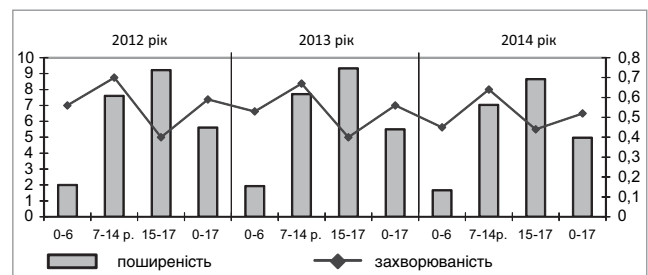
У 2005–2006 рр. показник захворюваності на БА в дітей також зменшився на 14,3% (з 0,63 до 0,54). У подальшому, після незначного підвищення показника, знову простежувалася тенденція до його зниження у 2012–2014 рр. на 11,9%.

Таким чином, за десятирічний період відмічалася зниження показників захворюваності і поширеності на 17,1% та 17,5% відповідно.

Аналіз показників у розрізі вікових груп за період 2012–2014 рр. (рис. 2) дав змогу встановити, що за вказаний період загалом намітилась тенденція до зниження показників поширеності й захворюваності БА серед дитячого населення на 11,4% та 11,9% відповідно. У віковій групі 0–6 років спостерігалася зниження показників поширеності і захворюваності відповідно на 17% (з 2,0 до



**Рис. 1.** Динаміка захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей віком 0–17 років в Україні за період 2005–2014 рр. (на 1000 дітей відповідного віку)



**Рис. 2.** Динаміка захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей різних вікових груп в Україні за період 2012–2014 рр. (на 1000 дітей відповідного віку)

Таблиця 1

**Динаміка захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей віком 0–17 років по областях України за період 2012–2014 рр. (на 1000 дітей відповідного віку)**

Адміністративно-територіальна одиниця	2012		2013		2014	
	п	з	п	з	п	з
<b>Україна</b>	<b>5,61</b>	<b>0,59</b>	<b>5,50</b>	<b>0,56</b>	<b>4,97</b>	<b>0,52</b>
Область						
Вінницька	6,71	1,04	6,79	1,11	7,24	1,4
Волинська	3,56	0,59	3,80	0,57	3,98	0,55
Дніпропетровська	7,14	0,64	7,11	0,60	7,12	0,77
Донецька	8,25	0,86	8,24	0,89	3,31	0,35
Житомирська	3,65	0,41	3,36	0,39	3,02	0,42
Закарпатська	4,31	0,53	4,28	0,51	4,28	0,46
Запорізька	8,16	0,87	8,27	0,81	7,12	0,73
Івано-Франківська	6,65	0,70	6,75	0,64	6,90	0,62
Київська	5,16	0,59	5,02	0,46	5,05	0,70
Кіровоградська	3,28	0,31	3,06	0,33	3,03	0,39
Луганська	4,48	0,49	4,34	0,33	1,22	0,14
Львівська	5,55	0,39	5,31	0,50	5,38	0,42
Миколаївська	3,53	0,29	3,48	0,26	3,32	0,27
Одеська	4,45	0,47	4,35	0,45	4,04	0,34
Полтавська	4,71	0,44	4,28	0,38	4,50	0,36
Рівненська	2,98	0,37	2,93	0,31	3,02	0,29
Сумська	4,07	0,56	4,00	0,35	3,57	0,28
Тернопільська	4,79	0,61	4,94	0,58	4,92	0,49
Харківська	7,83	0,95	7,70	0,83	7,41	0,74
Херсонська	3,52	0,43	3,37	0,44	3,50	0,51
Хмельницька	3,95	0,47	3,66	0,32	3,32	0,28
Черкаська	4,83	0,66	4,70	0,63	4,76	0,56
Чернівецька	4,73	0,47	4,67	0,38	4,58	0,42
Чернігівська	4,20	0,36	4,31	0,53	4,46	0,55
м. Київ	9,87	0,75	9,36	0,83	8,76	0,70

Примітки: п – поширеність; з – захворюваність.

Таблиця 2

**Динаміка захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей віком 0–6 років по областях України за період 2012–2014 рр. (на 1000 дітей відповідного віку)**

Адміністративно-територіальна одиниця	2012		2013		2014	
	п	з	п	з	п	з
<b>Україна</b>	<b>2,0</b>	<b>0,56</b>	<b>1,92</b>	<b>0,53</b>	<b>1,66</b>	<b>0,45</b>
Область						
Вінницька	3,39	1,18	3,86	1,43	4,11	1,45
Волинська	1,65	0,61	1,79	0,62	1,66	0,51
Дніпропетровська	2,01	0,55	1,99	0,51	2,10	0,59
Донецька	4,18	0,93	3,97	0,90	1,55	0,25
Житомирська	0,86	0,41	0,92	0,35	0,77	0,33
Закарпатська	1,83	0,54	1,90	0,47	1,78	0,49
Запорізька	2,38	0,73	2,41	0,77	1,83	0,63
Івано-Франківська	2,83	0,79	2,35	0,62	2,23	0,66
Київська	1,41	0,41	1,23	0,32	1,27	0,30
Кіровоградська	1,17	0,33	1,10	0,33	1,17	0,40
Луганська	1,34	0,44	1,06	0,21	0,33	0,10
Львівська	1,83	0,32	1,92	0,44	1,56	0,36
Миколаївська	0,64	0,13	0,82	0,23	0,90	0,23
Одеська	1,68	0,38	1,46	0,43	1,38	0,28
Полтавська	1,36	0,50	1,38	0,37	1,50	0,36
Рівненська	1,03	0,29	0,98	0,25	0,75	0,18
Сумська	1,33	0,52	1,37	0,38	1,11	0,21
Тернопільська	1,82	0,56	1,91	0,57	2,05	0,48
Харківська	3,27	1,04	2,63	0,71	2,51	0,67
Херсонська	1,33	0,41	1,21	0,51	1,36	0,40
Хмельницька	1,30	0,34	1,20	0,20	0,99	0,25
Черкаська	2,18	0,63	2,13	0,73	2,10	0,60
Чернівецька	1,72	0,54	1,68	0,44	1,08	0,27
Чернігівська	1,50	0,41	1,99	0,91	2,10	0,62
м. Київ	2,35	0,62	2,18	0,59	2,04	0,53

Примітки: п – поширеність; з – захворюваність.

Таблиця 3

**Динаміка захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей віком 7–14 років по областях України за період 2012–2014 рр. (на 1000 дітей відповідного віку)**

Область	2012		2013		2014	
	п	з	п	з	п	з
<b>Україна</b>	<b>7,76</b>	<b>0,70</b>	<b>7,72</b>	<b>0,67</b>	<b>7,03</b>	<b>0,64</b>
Область						
Вінницька	8,87	1,09	9,12	1,01	9,87	1,56
Волинська	4,83	0,63	4,97	0,61	5,53	0,68
Дніпропетровська	10,28	0,80	9,97	0,81	9,55	0,98
Донецька	11,00	0,94	11,13	1,08	4,75	0,45
Житомирська	5,15	0,48	4,87	0,54	4,58	0,56
Закарпатська	6,40	0,53	6,31	0,61	6,33	0,50
Запорізька	11,71	1,16	11,87	0,85	10,79	0,96
Івано-Франківська	8,95	0,74	9,75	0,77	9,92	0,70
Київська	8,02	0,85	7,76	0,68	7,37	0,73
Кіровоградська	4,47	0,37	4,32	0,29	4,26	0,40
Луганська	6,28	0,63	6,18	0,48	1,66	0,21
Львівська	8,00	0,55	7,43	0,56	7,65	0,53
Миколаївська	5,40	0,46	5,45	0,32	4,90	0,34
Одеська	6,35	0,58	6,55	0,42	6,07	0,47
Полтавська	6,32	0,48	6,13	0,46	6,39	0,47
Рівненська	4,04	0,43	4,17	0,39	4,39	0,40
Сумська	5,31	0,69	5,04	0,43	4,75	0,42
Тернопільська	7,25	0,84	7,54	0,73	6,99	0,53
Харківська	10,63	0,94	11,02	1,00	10,54	0,86
Херсонська	4,69	0,55	4,78	0,49	4,85	0,70
Хмельницька	5,09	0,82	4,67	0,37	4,60	0,34
Черкаська	6,33	0,81	6,23	0,68	6,38	0,63
Чернівецька	5,85	0,55	6,20	0,40	6,79	0,69
Чернігівська	5,67	0,41	5,68	0,36	5,83	0,56
м. Київ	13,99	1,02	13,11	1,20	12,35	0,90

Примітки: п – поширеність; з – захворюваність.

1,66) і 19,6% (з 0,56 до 0,45); 7–14 років – на 9,4% (з 7,76 до 7,03) і 8,6% (з 0,7 до 0,64); 15–17 років зниження поширеності на 6,1% (з 9,22 до 8,66) і, навпаки, зростання захворюваності на 8,1% (з 0,40 до 4,4).

Таким чином, за останні три роки спостерігалася тенденція до зниження захворюваності БА на 11,9% і поширеності на 11,4% серед дитячого населення, максимальне зниження у віковій групі 0–6 років відмічалася на 19,6% та 17% відповідно. Найвища захворюваність на БА реєструвалася у віковій групі 7–14 років, а поширеність – серед дітей віком 15–17 років.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність БА у світі коливається в межах від 1 до 18%, а серед дитячого населення – від 5 до 10% [6, 9, 10]. За даними офіційної державної статистичної інформації МОЗ України, у 2014 р. рівень поширеності БА становив 0,49%, що менше ніж у 10 разів порівняно зі світовими показниками.

В Україні, за даними уніфікованих досліджень (ISAAC), поширеність БА у дітей коливається від 5 до 22%. Тенденція до зниження показників БА свідчить про проблему гіподіагностики БА у дітей [1, 6].

У таблиці 1 наведено динаміку захворюваності та поширеності БА серед дітей віком 0–17 років по областях України за період 2012–2014 рр.

Як видно з таблиці 1, найнижчі показники поширеності бронхіальної астми реєструвалися в Житомирській, Кіровоградській, Миколаївській, Рівненській, Сумській та Хмельницькій областях. Показники захворюваності в Миколаївській, Рівненській, Сумській та Хмельницькій областях були майже в 2 рази нижчими за середньостатистичні показники по Україні.

Найвищі показники поширеності БА, які перевищували в 1,5–2 рази середньостатистичні показники по Україні,

спостерігалися у Вінницькій, Дніпропетровській, Запорізькій, Харківській областях, а також у м. Києві. У цих регіонах реєструвалися також високі показники захворюваності.

За період 2012–2014 рр. у віковій групі 0–6 років чітко відмічалася тенденція до зниження показників поширеності і захворюваності відповідно на 17% (з 2,0 до 1,66) і 19,6% (з 0,56 до 0,45), (табл. 2).

У 2014 р. діапазон поширеності БА (на 1000 дітей відповідного віку) коливався в межах від 0,75 у Рівненській до 4,11 у Вінницькій областях, захворюваності – від 0,21 у Сумській до 1,45 у Вінницькій областях.

Найвища виявляемість БА у віковій групі 0–6 років відмічалася у Вінницькій області, про що засвідчили показники поширеності та захворюваності, які перевищували середньостатистичні показники по Україні в 3,0 та 3,5 рази відповідно.

Низька захворюваність і поширеність БА реєструвалася в Житомирській, Київській, Кіровоградській, Луганській, Миколаївській, Полтавській та Херсонській областях. Максимальні показники зниження поширеності від 21,2 до 37,2% відмічалися в Івано-Франківській, Харківській, Запорізькій, Рівненській, Хмельницькій та Чернівецькій областях. Максимальні показники зниження захворюваності від 26,3 до 60,0% спостерігалися в Одеській, Рівненській, Харківській, Хмельницькій та Сумській областях.

У 50–80% дітей БА дебютує до 5-річного віку. Встановити діагноз БА дитині такого віку (до 5 років) – завдання, яке потребує максимально виваженого рішення, оскільки в арсеналі лікаря є лише клінічні та анамнестичні дані. При цьому чим менша дитина, тим більш скрупульозного підходу потребує діагностичний пошук [4].

За три роки поширеність і захворюваність БА у віковій групі 7–14 років зменшилась на 9,4% (з 7,76 до 7,03)

Таблиця 4

**Динаміка захворюваності та поширеності бронхіальної астми серед дітей віком 15–17 років по областях України за період 2012–2014 рр. (на 1000 відповідного дитячого населення)**

Область	2012		2013		2014	
	п	з	п	з	п	з
<b>Україна</b>	<b>9,22</b>	<b>0,40</b>	<b>9,34</b>	<b>0,4</b>	<b>8,66</b>	<b>0,44</b>
Область						
Вінницька	8,90	0,68	8,12	0,62	8,50	0,93
Волинська	5,30	0,45	6,27	0,37	6,43	0,33
Дніпропетровська	12,92	0,49	14,26	0,38	15,58	0,73
Донецька	11,89	0,52	12,58	0,38	4,52	0,36
Житомирська	6,33	0,24	5,58	0,14	4,83	0,31
Закарпатська	5,52	0,49	5,53	0,40	5,91	0,31
Запорізька	14,04	0,57	14,87	0,81	12,32	0,44
Івано-Франківська	9,75	0,45	9,96	0,37	10,96	0,35
Київська	8,09	0,50	8,88	0,35	10,34	1,83
Кіровоградська	5,18	0,15	4,83	0,42	4,80	0,32
Луганська	7,92	0,31	8,52	0,32	2,58	0,09
Львівська	8,19	0,20	8,26	0,51	9,24	0,28
Миколаївська	5,97	0,26	5,47	0,22	5,86	0,18
Одеська	7,14	0,46	6,95	0,56	6,61	0,19
Полтавська	8,37	0,22	6,85	0,21	7,42	0,07
Рівненська	5,19	0,40	4,98	0,24	5,71	0,34
Сумська	6,97	0,34	7,50	0,12	6,60	0,16
Тернопільська	5,54	0,23	5,74	0,26	6,67	0,44
Харківська	12,49	0,75	12,94	0,74	12,95	0,64
Херсонська	5,82	0,25	5,42	0,12	5,78	0,31
Хмельницька	7,11	0,42	7,00	0,48	6,03	0,22
Черкаська	6,98	0,39	6,97	0,28	7,22	0,30
Чернівецька	8,58	0,14	7,92	0,24	7,76	0,15
Чернігівська	6,66	0,16	6,50	0,07	6,89	0,32
м. Київ	21,81	0,52	21,98	0,66	20,82	0,71

Примітки: п – поширеність; з – захворюваність.

і 8,6% (з 0,7 до 0,64) відповідно. Діапазон поширеності БА у віковій групі 7–14 років у 2014 р. коливався від 4,39 у Рівненській області до 12,35 у м. Києві при середньостатистичному показнику по Україні 7,07 (на 1000 відповідного дитячого населення), (табл. 3).

Протягом останніх трьох років низький показник поширеності БА реєструвався в Чернігівській, Херсонській, Кіровоградській, Рівненській, Миколаївській, Житомирській, Чернівецькій, Волинській, Хмельницькій та Сумській областях.

Чітка тенденція до зростання захворюваності на БА простежувалася в Житомирській (+16,7%), Дніпропетровській (+22,5%), Вінницькій (+43,1%) і, навпаки, зниження захворюваності – у Хмельницькій (-58,5%), Сумській (-39,1%), Тернопільській (-36,9%), Черкаській (-22,2%) та Волинській (-7,9%) областях. У всіх інших регіонах відмічалася нестабільна динаміка захворюваності на БА.

Протягом останніх трьох років у віковій групі 7–14 років по Україні спостерігалася зниження захворюваності на БА (9,4%), проте в Дніпропетровській, Вінницькій, Запорізькій, Харківській областях та в м. Києві, де, певно, проводиться постійна планомірна робота, показник поширеності й захворюваності реєструвався на високих цифрах.

У віковій групі 15–17 років показник поширеності БА по Україні зменшився на 6%. Зростання поширеності простежувалося в Київській (+27,8%), Волинській (+21,3%), Дніпропетровській (+20,6%), Тернопільській (+20,39%), Івано-Франківській (+12,4%), Львівській (+12,8%), Закарпатській (+7,1%) та Харківській (+3,7%) областях і, навпаки, зниження поширеності – у Житомирській (-23,7%), Хмельницькій (-15,2%), Чернівецькій (-9,6%), Одеській (-7,4%) та Кіровоградській (-7,3%) областях (табл. 4).

Захворюваність на БА у віковій групі 15–17 років зростає на 10%. Діапазон захворюваності на БА у 2014 р. коливався від 0,07 у Полтавській області до 1,83 у Київській області. За три роки простежувалася тенденція до збільшення захворюваності в м. Києві (+36,5%) і Тернопільській області (+91,3%).

За три роки у віковій групі 15–17 років поширеність БА зменшилась на 6% і, навпаки, зростає захворюваність на 10%. Як і у віковій групі 7–14 років, найвищі показники в Україні реєструвалися в Дніпропетровській, Вінницькій, Запорізькій, Харківській областях та м. Києві.

Рівень охоплення диспансерним наглядом дітей з БА по Україні протягом останніх трьох років коливався в межах 84,91–85,66%, найвищий – у Волинській, Житомирській, Одеській, Рівненській, Черкаській, Чернігівській областях.

Дитяча астма може виникнути в будь-який період, проте дебют захворювання частіше спостерігається в ранньому віці [7]. У 27–33% випадках БА починається до 1 року, у 55% – до 3 років, у 80–85% – до 6 років. У шкільному і підлітковому віці дане захворювання дебютує рідше [8].

Проведений аналіз показав, що за період 2012–2014 рр. у віковій структурі дітей захворюваність на БА у молодшій віковій групі (до 6 років) коливалася в межах від 33,7% (2012) до 29,4% (2014), 7–14 років – від 42,2% (2012) до 41,8% (2014), 15–17 років – від 24,1% (2012) до 28,8% (2014). Поширеність БА серед дітей молодшого віку (до 6 років) становила від 10,0% (2012) до 9,6% (2014), 7–14 років – від 40,9% (2012) до 40,5% (2014), 15–17 років – від 48,6% (2012) до 49,9% (2014). Низький відсоток у структурі захворюваності БА в дітей молодшого віку (до 6 років) ще раз підкреслює проблему гіподіагностики БА. У Вінницькій, Кіровоградській, Полтавській, Черкаській, Чернівецькій, Чернігівській областях захво-



рюваність БА у дітей раннього віку була вищою за середньостатистичний показник.

### Висновки

В Україні виявлено чітку тенденцію до зниження показників БА за період 2005–2014 рр.: захворюваності — на 17,1%, поширеності — на 17,5%.

За період 2012–2014 рр. максимальне зниження показників поширеності та захворюваності на БА відмічено у віковій групі 0–6 років — на 19,6% та 17% відповідно. При цьому у Вінницькій області зареєстровано найвищі показники в зазначеній віковій групі, які перевищили середньостатистичні по Україні в 3,0 та 3,5 разу відповідно.

Найвищі показники захворюваності на БА зареєстровано у віковій групі 7–14 років (0,7–0,64 на 1000

дитячого населення), поширеності — серед дітей віком 15–17 років (9,22–8,66 на 1000 дитячого населення) у Дніпропетровській, Вінницькій, Запорізькій, Харківській областях та м. Києві.

За період 2012–2014 рр. у віковій структурі питома вага захворюваності на БА в молодшій віковій групі (до 6 років) у середньому становила 32%, 7–14 років — 42%, 15–17 років — 26%, а питома вага поширеності складала в молодшій віковій групі — 10,1%, 7–14 років — 40,7%, 15–17 років — 49,2%.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у постійному вивченні та аналізі захворюваності й поширеності БА серед дітей, у проведенні широкомасштабних епідеміологічних досліджень, що дасть змогу оцінити реальну ситуацію з БА в Україні.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю.Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин [та ін.] // Астма і алергія. — 2014. — № 4. — С. 60–65.
2. Бронхіальна астма: монографія / М.С. Регада, М.М. Регада, Л.О. Фурдичко [та ін.]. — Вид. п'яте, доп. та пер. — Львів, 2012. — С. 147.
3. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 76–82.
4. Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева // Здоров'я дитини. — 2013. — № 2 (45). — С. 108–111.
5. Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець [та ін.] // Перинатологія і педиатрія. — 2011. — № 1 (45). — С. 8–10.
6. Уманець Т.Р. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин // Здоров'я України. — 2013. — Листопад. Тематичний номер. — С. 12–13.
7. Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей / В.П. Костроміна, О.О. Речкіна, К.О. Мельник [та ін.] // Астма і алергія. — 2013. — № 2. — С. 21–24.
8. Фомина Д.С. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы — взгляд клинициста / Д.С. Фомина, Л.А. Горячкина // Фарматека. Аллергологія. Дерматологія. — 2013. — № 1–13. — С. 30–34.
9. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Electronic resource]. — Access mode : [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2015.pdf). — Title from screen.
10. Papadopoulos N.G. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.H. Carlsen // Allergy. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 976–997.

### Анализ заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы у детей разных возрастных групп по регионах Украины

Ю.Г. Антипкин, Н.Г. Чумаченко, Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин

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

**Цель** — представить ретроспективное изучение заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы у детей по данным официальной государственной статистической информации МЗ Украины в разных возрастных группах и регионах Украины за период 2005–2014 гг.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы у детей разных возрастных групп и регионов Украины за период 2005–2014 гг.

**Результаты.** Установлено, что в Украине за период 2012–2014 гг. выявлена тенденция к снижению показателей по бронхиальной астме: заболеваемости — на 11,9%, распространенности — на 11,4%, максимальное снижение показателей зафиксировано в возрастной группе 0–6 лет — на 19,6% и 17% соответственно. Самые высокие показатели заболеваемости бронхиальной астмы зарегистрированы в возрастной группе 7–14 лет (0,7–0,64 на 1000 детей), а распространенности — среди детей в возрасте 15–17 лет (9,22–8,66 на 1000 детей).

**Выводы.** Проведенный анализ статистических показателей свидетельствует о проблеме гиподиагностики бронхиальной астмы у детей в Украине.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, заболеваемость, распространенность болезней, детское население, тенденции.

### Analysis of morbidity and prevalence of bronchial asthma among children from different age groups and regions in Ukraine

Yu. G. Antypkin, N. G. Chumachenko, T. R. Umanets, V. F. Lapshyn

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

**Purpose** — to present retrospective study of the morbidity and prevalence of bronchial asthma among children from different age groups and regions according to Ukrainian Ministry of Health official government statistics from 2005 to 2014.

**Patients and methods.** Retrospective study of the morbidity and prevalence of bronchial asthma among children in Ukraine from 2005 to 2014.

**Results.** It was established that from 2012 to 2014 there was a tendency towards a decrease of bronchial asthma indicators — rate of sickness 11.9% and 11.4%, maximum reduction of the indicators was observed in the age group of 0–6 years 19.6% and 17% accordingly. The highest rate of bronchial asthma was registered in the age group 7–14 years (0.7–0.64 per 1000 children population), 15–17 years (9.22–8.66 per 1000 children population).

**Conclusions.** Statistical analysis indicates a problem of hypo-diagnostics of bronchial asthma among children from Ukraine.

**Key words:** bronchial asthma, morbidity, prevalence of disease, the child population, tendency.

### Сведения об авторах:

**Антипкин Юрий Геннадиевич** — Академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-80-67.

**Чумаченко Нина Григорьевна** — м.н.с. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Уманец Татьяна Рудольфовна** — д.мед.н., гл. н.с. ГУ «ИПАГ НАМН Украины», гл. внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская аллергология».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-90-94.

**Лапшин Владимир Федорович** — д.мед.н., проф., зам. директора по научно-лечебной работе ГУ «ИПАГ НАМН Украины», гл. специалист МО Украины по специальности «Детская пульмонология».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 (044) 483-62-16.

Статья поступила в редакцию 15.02.2016 г.

УДК 616-056.3-053.34/36-08

О.Г. Шадрін, А.А. Ковальчук, С.В. Дюкарева, Г.А. Гайдучик, Н.Ф. Чернега

## Актуальні питання застосування елімінаційних заходів у дітей грудного і раннього віку з харчовою алергією

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):100-103;doi 10.15574/PP.2016.65.100

**Мета** — дослідити ефективність елімінаційних заходів і застосування сумішей на основі екстенсивного гідролізу білків коров'ячого молока та амінокислотних сумішей у дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока.

**Пацієнти та методи.** У дослідженні взяли участь 18 дітей (12 хлопчиків і 6 дівчаток) віком від 1 місяця до 1 року з тяжким atopічним дерматитом (індекс EASI > 18 балів), які знаходились на штучному вигодовуванні. Усі діти отримували лікувальні суміші, що містять значний (екстенсивний) гідроліз сироваткового білка. До харчового раціону кожної дитини суміш вводили поступово, досягаючи 100-відсоткового добового об'єму протягом 3–4 днів. Після цього лікувальну суміш призначали на 4 тижні в кількості, що відповідає віковим потребам дитини. Оцінку клінічної ефективності лікувальною сумішшю здійснювали на 7, 14 і 28-ту добу після досягнення повного об'єму харчування згідно з попередньо визначеними оцінювальними критеріями за 10-бальною шкалою (0 — відсутність ефекту; 10 — відмінний ефект) 1 раз на тиждень.

**Результати.** Після застосування лікувальної суміші з частковим і глибоким гідролізом білків достовірно знизилися індекси EASI і SCORAD у більшості дітей. У зв'язку з неефективністю лікувальних заходів у 4 пацієнтів із вираженими проявами синдрому мальабсорбції і відсутністю позитивної динаміки шкірних проявів, застосовувалася амінокислотна суміш, що складається на 100% із вільних амінокислот і є сухим продуктом швидкого приготування та призначена для повноцінного лікувального харчування дітей від народження. На момент закінчення дослідження у всіх дітей відзначалася позитивна динаміка маси і довжини тіла, динаміка індексів EASI (середній показник тяжкості), оцінений за шкалою SCORAD (оцінка поширеності та інтенсивності висипання, суб'єктивних ознак за 10-бальною шкалою) з розрахунком індексу SCORAD.

**Висновки.** Застосування сумішей на основі екстенсивного гідролізу білків коров'ячого молока та амінокислотних сумішей у дітей з харчовою алергією до білка коров'ячого молока і полівалентною алергією є високоєфективним заходом і безпечним лікуванням.

**Ключові слова:** діти, харчова алергія, лікування, дієтотерапія.

### Вступ

Останніми роками серед дитячого населення неухильно зростає алергічна патологія [1, 2, 3, 6, 7]. У дітей раннього віку найчастіше зустрічається харчова алергія (ХА), клінічні прояви якої надзвичайно різноманітні: ураження органів шлунково-кишкового тракту, респіраторні прояви, ураження шкіри, вісцеральні ураження, гемопатії, анафілактичні реакції тощо [5].

У значній кількості дітей з ХА сенсibilізація розвивається не тільки до харчових, але й нехарчових алергенів — це перехресна алергія, обумовлена схожістю алергенних детермінант компонентів харчових продуктів споріднених груп, а також антигенною спорідненістю алергенних харчових продуктів і пилку деяких рослин, харчових продуктів і лікарських препаратів рослинного походження або побутових алергенів.

Враховуючи, що імунна система в ранньому віці лише проходить процес становлення, адекватна профілактика і лікування даної патології заслуговує на особливу увагу.

Харчова алергія має імунні механізми гіперчутливості до харчових продуктів (на відміну від харчової непереносимості, обумовленої неімунними реакціями).

Окрім порушення захисного бар'єру шлунково-кишкового тракту, патогенетичне значення мають: дисфункція гастринової регуляції, недостатня активність ферментів в обробці хімуса, накопичення в просвіті тонкої кишки значної кількості білкових алергенних комплексів, недостатність панкреатичних ферментів, порушення жовчоутворення, жовчовиділення, печінкового бар'єру, недостатність кишкових ферментів і порушення мікробіоценозу кишечника. Все це приводить не тільки до накопичення значної кількості негідролізованих харчових речовин, але й до ушкодження слизової оболонки кишечника, пригнічення синтезу IgA і підвищення проникності кишкового епітелію. Як наслідок, антигени потрапляють у кров, де викликають як гуморальну, так і клітинну імунну відповідь.

Практично кожен харчовий продукт, який містить білок, може бути потенційним алергеном для генетично схильних дітей. До так званих «основних центральноє-

вропейських харчових алергенів» відносяться: білки коров'ячого молока, особливо  $\alpha$ -лактальбумін,  $\beta$ -лактоглобулін, казеїн і бичачий сироватковий альбумін [1, 3, 8]. Інгредієнти коров'ячого молока є в багатьох промислових харчових продуктах.

Високий сенсibilізуючий потенціал мають білки яєць (овомукоїд, овальбумін, конабумін і лізоцим). Окрім цього, куряча яєць містить ряд невидоспецифічних антигенів, які викликають сенсibilізацію до яєць інших птахів. Алергія до злакових культур також становить проблему, у зв'язку зі значною їх часткою в щоденному раціоні дитини. Лише з білків пшеничної муки виділяють понад 40 алергенів (альбумін, глобулін,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$  гліадин — основні). У дітей раннього віку частіше зустрічається алергія до пшениці, рідше — до білків ячменю, жита, вівса. Соеві боби містять 32–42% білків, що складаються з 2 основних фракцій глобулінів і сироватки. Для приготування продуктів дитячого харчування використовується ізолят соєвого білка, який має подібні антигенні детермінанти з казеїном коров'ячого молока. Саме тому близько 15% дітей з алергією до коров'ячого молока мають алергію і на білки сої. Антигени білків риби не руйнуються при кулінарній обробці, а рівень сенсibilізації до білка М-парвальбуміну зберігається у хворих протягом усього життя з можливою перехресною реакцією на інші морепродукти.

До 8 основних центральноєвропейських харчових алергенів належать арахіс і горіхи, поширеність алергії до яких збільшилась удвічі, причому при просушуванні і прожарюванні їх алергічні властивості збільшуються [2, 7]. Тому кондитерські вироби, до складу яких входять ці продукти, дітям раннього віку не рекомендуються. Як правило, сир, яйця, риба, морепродукти, горіхи, мед, гриби слід виключити з раціону харчування дітей першого року життя.

У сучасному світі у зв'язку з новими технологіями виробництва в їжу часто застосовуються харчові добавки (фарбники, ароматизатори, емульгатори, консерванти), а фрукти і овочі для прискорення дозрівання також обробляються речовинами, що несуть загрозу розвитку

харчової алергії. Саме тому елімінація причинно-значущих для розвитку ХА продуктів набуває найважливішого значення.

Сучасні настанови рекомендують починати елімінаційні заходи з профілактичних: перед вагітністю, під час її перебігу і на початку життя дитини. Це завдання мультидисциплінарне і не є суто педіатричним. Проте педіатри мають завжди брати до уваги можливий розвиток алергічних реакцій і ретельно проводити профілактичні й лікувальні заходи, спрямовані на запобігання їх розвитку.

Питання лікування ХА залишається складним і до кінця не вирішеним, має бути своєчасним і комплексним, направленим як на гострі прояви хвороби і профілактику рецидивів, так і на усунення причин хронізації процесу. Зазвичай лікування поділяється на специфічне і неспецифічне. До специфічного належать усі методи, що безпосередньо діють на контакт алергену з організмом дитини: це — елімінаційна дієта і алергенспецифічна імунотерапія харчовими алергенами. Неспецифічне лікування включає: системні глюкокортикостероїди, антигістамінні і антисеротонінові препарати; препарати, що попереджують викид біологічно активних речовин із келихоподібних клітин; засоби, що нормалізують роботу шлунково-кишкового тракту (прокінетики, ентеросорбенти, ферменти, гепатопротектори, про- і пребіотики), імуномодулюючі препарати.

Незважаючи на різноманітну клінічну картину у зв'язку з одночасним алергічним ураженням декількох органів і систем, основним ефективним специфічним методом лікування є елімінація (виключення з раціону харчування) харчових причинно-значущих алергенів.

Сьогодні існує низка регламентуючих положень стосовно вигодовування дітей з ХА. «Золотим стандартом» вигодовування всіх дітей, у тому числі з групи високого ризику щодо виникнення алергії, є грудне молоко. Дані міжнародних досліджень (передусім GINI), метааналіз Кокронівського співробітництва (провідна некомерційна наукова спільнота), а також рекомендації вітчизняних і міжнародних медичних асоціацій підтримують природне вигодовування в дітей з усіх груп ризику розвитку алергії. Тому велику тривогу викликає догодування новонароджених із групи ризику розвитку алергії в перші дні життя сумішами на основі коров'ячого молока (частота догодування сумішами в пологовому будинку сягає 58%) [1, 8]. Цей фактор ризику є регульованим і має бути усунути.

Матері-годувальниці, діти яких мають алергію до білка коров'ячого молока, на час годування грудьми повинні дотримуватися елімінаційної дієти з виключенням продуктів із коров'ячого молока навіть за наявності у новонародженої дитини лише колюк (корекція кальцію і вітаміну Д здійснюється препаратами кальцію в дозі 1000–1200 мг/добу, вітаміну Д — 4000 ОД/добу).

Дітям з ХА до білків коров'ячого молока з раціону харчування виключається коров'яче молоко до 12-місячного віку і не менше ніж на 6 місяців від початку елімінаційної дієти матері [1, 6, 7, 9].

За наявності ХА до білка коров'ячого молока невірним і необґрунтованим є призначення сумішей з маркуванням «гіпоалергенні», які мають профілактичне призначення (для формування харчової толерантності). Діти з проявами ХА мають отримувати спеціалізовані лікувальні суміші, що складаються з гідролізованих білків коров'ячого молока зі збагаченням нуклеотидами, які чинять трофічний вплив на слизову шлунково-кишкового тракту (тяжкі або полівалентна форми ХА). Вибір необхідного лікувального харчування має робити лише лікар на основі клі-

нічної картини захворювання, алергологічного анамнезу і результатів обстеження.

Європейська спільнота педіатрії, алергології та клінічної імунології (ESPACI) і Європейська спільнота дитячої гастроентерології, гепатології і нутриціології (ESPGHAN) не рекомендують застосовувати для лікування ХА до білків коров'ячого молока суміші із молока інших тварин (зокрема, козиного або молока вівці) у зв'язку з тим, що казеїнова фракція білків коров'ячого молока має перехресну сенсibilізацію до молока інших тварин. ESPACI і ESPGHAN не рекомендують застосовувати суміші на основі соєвого білка в дітей із харчовою алергією протягом перших 6 місяців життя. Якщо ж є варіант застосування їх після 6-місячного віку, спочатку встановлюють переносимість соєвого білка.

Невірно застосовувати суміші не за призначенням (скажімо, безлактозні суміші замість лікувальних). При ХА до білка коров'ячого молока часто зустрічається вторинна лактазна недостатність, пов'язана з активним алергічним запаленням слизової оболонки підслизового шару шлунково-кишкового тракту, що супроводжується ураженням ентероцитів. Безлактозні суміші у своєму складі містять цільний білок коров'ячого молока, тому протипоказані дітям з алергією до нього.

Раннє введення (з чотирьох місяців) прикормів також підвищує ризик розвитку алергічних станів. Тому більшість сучасних дослідників рекомендують вводити прикорм не пізніше 6 місяців життя і починати з монокомпонентних овочевих блюд або безмолочних, безглутенових каш, які розводять лікувальною сумішшю або спеціальною водою для дітей чи овочевим відваром. Для корекції квоти білка з 6–6,5 місяців вводять м'ясне пюре з одного виду м'яса (кролик, індичка, конина).

Отже, підбір дієтотерапії в дитини раннього віку з ХА має бути індивідуальним, з урахуванням усіх особливостей перебігу основного і супутніх захворювань, із застосуванням сучасних спеціалізованих продуктів, що дають змогу контролювати перебіг ХА, а лікувальний процес при ХА є багатоплановим і потребує різнобічного та індивідуального підходу.

Наразі збільшується кількість дітей з тяжкими формами алергії до білка коров'ячого молока або полівалентними алергіями.

**Мета** роботи — дослідити ефективність елімінаційних заходів і застосування сумішей на основі екстенсивного гідролізу білків коров'ячого молока та амінокислотних сумішей у дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 18 дітей (12 хлопчиків і 6 дівчаток) віком від 1 місяця до 1 року з тяжким atopічним дерматитом (індекс EASI > 18 балів), які знаходились на штучному вигодовуванні. Усіх дітей годували лікувальними сумішами, що містять значний (екстенсивний) гідроліз сироваткового білка. До харчового раціону кожної дитини суміш вводили поступово, досягаючи 100-відсоткового добового об'єму протягом 3–4 днів. Після цього лікувальну суміш призначали на 4 тижні в кількості, що відповідала віковим потребам дитини. Оцінку клінічної ефективності лікувальною сумішшю здійснювали на 7, 14 і 28-ту добу після досягнення повного об'єму харчування згідно з попередньо визначеними оцінювальними критеріями за 10-бальною шкалою (0 — відсутність ефекту; 10 — відмінний ефект) 1 раз на тиждень. На жаль, перехід на молочну суміш із високим ступенем гідролізу молочного

білка може не призвести до зникнення симптомів алергії, оскільки і на нього можливий розвиток алергічної реакції. У літературі описано 10% випадків розвитку проктоколіту, індукованого харчовими білками, у дітей, що отримували суміші на основі глибоко гідролізованих білків коров'ячого молока. У цьому випадку необхідно переводити дітей на амінокислотні суміші, які виготовляються без використання білків. Вони не запускають і не підтримують алергічних реакцій, добре переносяться, можуть використовуватися як у короткий період діагностики алергії, так і в якості основної суміші для тривалого вигодування. Оскільки амінокислотні суміші не мають гіркої присмаку, характерного для всіх сумішей з високим ступенем гідролізу білка, діти легко їх переносять. Якщо в дитини є IgE-опосередковані реакції при ХА, то немає необхідності в поступовому введенні амінокислотної суміші. Більше того, це лише продовжує період сенсibilізації білками коров'ячого молока організму дитини. Водночас, у випадках IgE-незалежних реакцій у дитини рекомендується поступове введення амінокислотної суміші впродовж 5 днів за вищеписаною методикою [1].

### Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до критеріїв залучення в дослідження, усі 18 дітей (12 хлопчиків, 6 дівчаток) народились доношеними з нормальними масово-ростовими показниками (м — 3232,12±461,03, зріст — 53,11±2,12 см) та оцінкою за шкалою Апгар 7–8 балів. 16 (88,9%) дітей були прикладені до грудей матері в пологовій залі.

Сімейний алергологічний анамнез був обтяженим у 7 (38,9%) пацієнтів по материнській лінії, у 6 (33,3%) малюків — по лінії батька, а у 2 (11,1%) дітей — по лінії обох батьків. Лише 3 (16,7%) матері під час вагітності дотримувалися елімінаційної дієти. На грудному вигодуванні діти перебували короткий термін (17±4 дні).

Перші ознаки ХА з'явилися у вигляді гастроінтестинального синдрому (в середньому — 12±3 дні) та ураження шкіри (24±4 дні). Дебют захворювання у 8 (44,4%) малюків співпадав зі споживанням матір'ю алергенних продуктів, у 10 (55,6%) дітей — з переходом на штучне вигодування.

У 12 пацієнтів мала місце сенсibilізація до білка коров'ячого молока і підвищення рівнів загального IgE та еозинофільного катіонного білка в сироватці крові.

Ураження шкіри характеризувалось наявністю еритематозно-сквамозних висипань на тулубі, кінцівках, обличчі різної інтенсивності, яке супроводжувалось

інтенсивним свербінням. Середній показник тяжкості atopічного дерматиту за шкалою EASI на момент початку дослідження дорівнював 24,45±12,45 балу.

Гастроінтестинальні прояви ХА на початку дослідження спостерігалися у 12 (66,7%) дітей: симптоми діареї без підвищення температури тіла — у 5 (27,8%) дітей, блювання — у 4 (22,2%), кишкові кольки — у 8 (44,4%), закрепи — у 7 (38,9%) дітей.

У більшості випадків захворювання характеризувалося безперервно-рецидивним перебігом, недостатньою елімінаційною дієтотерапією. У комплексному лікуванні 3 (16,7%) дитини отримували зовнішню терапію топічними глюкокортикостероїдами II класу активності, 7 (38,9%) дітей — препаратами III класу активності. Зовнішню терапію препаратами інших груп здійснювали у 8 (44,4%) дітей. Базисне лікування зволожуючими засобами проводили всім пацієнтам. Більшість дітей отримували антигістамінні і пробіотичні препарати — 17 (94,4%); ентеросорбенти курсами — 16 (88,9%); ферментні препарати — 8 (44,4%) дітей; гепатопротектори — 5 (27,8%) дітей.

Уже через тиждень після призначення лікувальної суміші з частковим і глибоким гідролізом білків спостерігалось достовірне зниження індексів EASI і SCORAD у більшості дітей. У зв'язку з неефективністю лікувальних заходів у 4 пацієнтів із вираженими проявами синдрому мальабсорбції і відсутністю позитивної динаміки шкірних проявів застосовувалась амінокислотна суміш, що складається на 100% із вільних амінокислот і є сухим продуктом швидкого приготування та призначена для повноцінного лікувального харчування дітей від народження.

Отже, на момент закінчення дослідження у всіх дітей відзначалась позитивна динаміка маси і довжини тіла, динаміка індексів EASI (середній показник тяжкості), оцінений за шкалою SCORAD (оцінка поширеності та інтенсивності висипки, суб'єктивних ознак за 10-бальною шкалою) з розрахунком індексу SCORAD.

### Висновки

Підбір дієтотерапії в дитини раннього віку з ХА має бути індивідуальним з урахуванням усіх особливостей перебігу основного та супутніх захворювань.

Застосування сумішей на основі екстенсивного гідролізу білків коров'ячого молока та амінокислотних сумішей у дітей з харчовою алергією до білка коров'ячого молока і полівалентною алергією є високоєфективним заходом і безпечним лікуванням.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовець О.П. Спектр сенсibilізації у дітей раннього віку із IgE залежним механізмом захворювань в умовах великого проміслового регіону / О.П. Волосовець, С.В. Врублевська // Здоров'я ребенка. — 2015. — № 1 (60). — С. 81–86.
2. Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку / О.Г. Шадрін, А.А. Ковальчук, С.В. Дюкарева [та ін.] // Перинатологія і педіатрія. — 2015. — № 3 (63). — С. 84–88.
3. Опыт применения смесей на основе аминокислот у детей с пищевой аллергией / Л.Ф. Казначеева, Н.С. Ишкова, К.С. Казначеев [и др.] // Педіатрія. — 2013. — Т. 92, № 4. — С. 92–96.
4. Охотникова Е.Н. Гастроінтестинальная пищевая аллергия у детей / Е.Н. Охотникова // Збірник рекомендацій з актуальних проблем клінічної медицини. — Київ, 2013. — С. 6–34.
5. Охотникова О.М. Профілактика алергії у дітей: сучасні можливості та перспективи / О.М. Охотникова // Дитячий лікар. — 2011. — № 2 (9). — С. 26–35.
6. Ревякина В.А. Пищевая аллергия у детей. Актуальные проблемы современности / В.А. Ревякина, А.Г. Сурков, К.Н. Шарапова // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 55–65.
7. Эффективность аминокислотной смеси при тяжелом atopическом дерматите у детей первого года жизни: результаты открытого многоцентрового проспективного исследования / А.Н. Пампура, Т.Е. Лаврова, М.С. Тренева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 1. — С. 93–100.
8. Caffarelli C. EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide / C. Caffarelli // Pediatr. — 2010. — Vol. 15. — P. 36–45.
9. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro [et al.] // Allergy. — 2014. — Vol. 69 (5). — P. 590–601.



**Элиминационные подходы у детей грудного и раннего возраста с пищевой аллергией****О.Г. Шадрин, А.А. Ковальчук, С.В. Дюкарева, Г.А. Гайдучик, Н.Ф. Чернега**

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

**Цель** — исследовать эффективность элиминационных мероприятий и применения смесей на основе экстенсивного гидролиза белков коровьего молока и аминокислотных смесей у детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока.**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 18 детей (12 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 1 месяца до 1 года с тяжелым atopическим дерматитом (индекс EASI > 18 баллов), которые находились на искусственном вскармливании. Все дети получали лечебные смеси, которые содержат значительный (экстенсивный) гидролиз сыровоточного белка. В пищевой рацион каждого ребенка смесь вводили постепенно, достигая 100-процентного суточного объема в течение 3–4 дней. После этого лечебную смесь назначали на 4 недели в количестве, которое отвечало вековым потребностям ребенка. Оценку клинической эффективности лечебной смеси осуществляли на 7, 14 и 28-е сутки после достижения полного объема питания согласно предварительно определенным оценивающим критериям по 10-балльной шкале (0 — отсутствие эффекта; 10 — отличный эффект) 1 раз в неделю.**Результаты.** После применения лечебной смеси с частичным и глубоким гидролизом белков достоверно снизились индексы EASI и SCORAD у большинства детей. В связи с неэффективностью лечебных мероприятий у 4 пациентов с выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции и отсутствием позитивной динамики кожных проявлений, применялась аминокислотная смесь, которая состоит на 100% из свободных аминокислот и является сухим продуктом быстрого приготовления и предназначена для полноценного лечебного питания детей с рождения. На момент окончания исследования у всех детей отмечалась позитивная динамика массы и длины тела, динамика индексов EASI (средний показатель тяжести), оцененный по шкале SCORAD (оценка распространенности и интенсивности сыпyki, субъективных признаков по 10-балльной шкале) с расчетом индекса SCORAD.**Выводы.** Применение смесей на основе экстенсивного гидролиза белков коровьего молока и аминокислотных смесей у детей с пищевой аллергией на белки коровьего молока и поливалентной аллергией является высокоэффективным мероприятием и безопасным лечением.**Ключевые слова:** дети, пищевая аллергия, лечение, диетотерапия.**Approaches of elimination in infants and young children with food allergy****O.G. Shadrin, A.A. Koval'chuk, S.V. Dyukareva, G.A. Gaydychik, N.F. Chernega**

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

**Objective** - to explore the effectiveness of elimination arrangements and the use of milk formulas on the basis of extensive hydrolysis of cow's milk protein and amino acid formulas in infants with allergies to cow's milk proteins.**Patients and methods.** The study involved 18 children (12 boys and 6 girls) in the age from 1 month to 1 year with severe atopic dermatitis (index EASI > 18 points), who were under artificial feeding. All children received therapeutic formulas which contain a significant (extensive) hydrolysis of the whey protein. To the diet of each child gradually was administered the formulas up to the 100 % daily volume for 3–4 days. Then therapeutic formula was administered for 4 weeks in an amount which meets the needs of the child's age-old. Evaluation of the clinical efficacy of therapeutic formula was carried out on 7, 14 and 28th day after the full amount of power according to pre-defined criteria for assessing by 10-point scale (0 — no effect; 10 — an excellent effect) 1 time per week.**Results.** After applying of therapeutic formula with partial and deep hydrolysis of proteins the SCORAD and EASI indices of most children were significantly decreased. Due to the inefficiency of therapeutic measures in 4 patients with severe manifestations of malabsorption syndrome and the absence of positive dynamics of cutaneous manifestations was used amino acid formula. An amino acid mixture of 100% consisted of free amino acids and represented as a product of dry noodles and intended for the full nutritional care of children from birth. At the end of the study, in all children was noted positive dynamics of weight and body length, the EASI index dynamics (average severity), rated according to the SCORAD scale (estimate of prevalence and intensity eruptions, subjective symptoms by 10-point scale) with the calculation of SCORAD index.**Conclusions.** It is found that the use of formulas on the base of extensive hydrolysis of cow's milk protein and amino acid formulas in children with food allergy to cow's milk protein allergy and polyvalent allergy is highly effective and safe for treatment.**Key words:** children, food allergies, treatment, diet therapy.**Сведения об авторах:****Шадрин Олег Геннадиевич** — д.мед.н, проф., руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.**Ковальчук А.А.** — к.мед.н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-51.**Дюкарева С.В.** — к.мед.н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-51.**Гайдучик Г.А.** — к.мед.н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-51.**Чернега Н.Ф.** — к.мед.н., н. с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-51.

Статья поступила в редакцию 4.02.2016 г.

УДК 616.33/.34-053.36-08:616-056.3

О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко, Т.Ю. Радущинська,  
Р.В. Марушко, В.М. Фисун, А.А. Ковальчук, Н.Ю. Бондаренко

## Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):104-111;doi 10.15574/PP.2016.65.104

**Мета** — вивчити клініко-параклінічні особливості гастроінтестинальних проявів харчової непереносимості та підвищити ефективність їх лікування.

**Пацієнти та методи.** На підставі клініко-параклінічного обстеження 147 дітей раннього віку з функціональними захворюваннями шлунково-кишкового тракту виділено 65 пацієнтів, у яких гастроінтестинальні розлади носили вторинний характер на фоні харчової непереносимості. Залежно від тактики лікування діти з харчовою непереносимістю були розділені на дві групи: основну (40 дітей, які поряд із симптоматичною терапією гастроінтестинальних розладів отримували лікування основного захворювання) та групу порівняння (25 дітей, які отримували виключно симптоматичне лікування згідно з протоколами).

**Результати.** У 44,2% дітей раннього віку з гастроінтестинальними розладами виявлено харчову непереносимість (неалергічну гіперчутливість до їжі). Включення до комплексу терапії як симптоматичного лікування (симетикон, прокінетики, спазмолітики та ін.), так і лікування основного захворювання (залежно від причини харчової непереносимості — ферменти, жовчогінні, пробіотики тощо) дало змогу досить швидко усунути або значно зменшити інтенсивність клінічних проявів функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у 90% дітей.

**Висновки.** Гастроінтестинальні розлади в дітей з харчовою непереносимістю клінічно не відрізняються від функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту, але характеризуються високою інтенсивністю, поєднанням розладів у різних відділах шлунково-кишкового тракту, недостатньою ефективністю застосування симптоматичного лікування. Для підвищення ефективності лікування дітей з вторинними гастроінтестинальними розладами необхідна своєчасна діагностика харчової непереносимості та лікування основного захворювання.

**Ключові слова:** діти раннього віку, шлунково-кишковий тракт, функціональні захворювання, харчова непереносимість, лікування.

### Вступ

Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) посідають одне з провідних місць у структурі патології органів травлення в дітей. Їх поширеність у теперішній час становить близько 15% і має тенденцію до збільшення. За визначенням Римського III Консенсусу, прийнятого на підставі принципів доказової медицини у 2006 р., функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГПР) — це порушення функції органів травлення, які пов'язані зі зміною їх регуляції та супроводжуються різноманітною комбінацією гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень. ФГПР погіршують стан здоров'я дітей, досить часто супроводжуються розвитком ускладнень, мають довготривалі негативні наслідки, що пояснює необхідність удосконалення методів їх діагностики та лікування.

Відповідно до міжнародної Римської класифікації та протоколів МОЗ України, до ФГПР у дітей раннього віку належать синдром регургітації (Infant Regurgitation або малюкова регургітація), синдром румінації (Infant Rumination Syndrome), синдром циклічної блювоти (Cyclic Vomiting Syndrome), кишкові кольки (або малюкові кольки — Infant Colic), функціональна діарея (Functional Diarrhea), дисchezія (дитяча дисchezія — Infant Dyschezia), функціональний закреп (Functional Constipation).

З точки зору практикуючого педіатра, серед дітей раннього віку найбільш поширеними формами ФГПР є кишкові кольки, малюкова регургітація та порушення частоти і характеру випорожнень (діарея, закреп).

За даними епідеміологічних досліджень, кишкові кольки є найбільш поширеним видом ФГПР серед дітей першого року життя. Вони реєструються у 10–15%, а за деякими даними, — у 30–70% немовлят [6, 20]. За даними Ю.В. Белоусова, поширеність малюкових кольок серед дітей перших місяців життя становить від 5 до 19% серед доношених і близько 70% — серед недоношених дітей [7].

Малюкові кишкові кольки — одна з найчастіших причин занепокоєння батьків та їх звернення до лікаря.

Численні дослідження вітчизняних і зарубіжних вчених показали, що кишкові кольки мають тривалі негативні наслідки. Передусім це стосується порушення тривалості сну дитини (зменшення загальної тривалості сну протягом доби та часті пробудження дитини) і негативного впливу на стан нервової системи дитини (при обстеженні неврологом у дітей частіше виявляються синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегетативні дисфункції) [3]. У дітей, які мали тривалі та інтенсивні кольки в ранньому віці, порушення сну зберігаються і в більш старшому віці. Так, наприклад, у віці 3 років серед дітей, які мали малюкові кольки, порушення сну (труднощі із засинанням, часті пробудження тощо) спостерігаються в 3 рази частіше, ніж у групі контролю, а негативні варіанти поведінки, агресія, порушення харчової поведінки — у 6 разів частіше, ніж у групі контролю [22, 23].

Аналогічні проблеми зберігаються в дітей шкільного віку, які в анамнезі мали малюкові кишкові кольки. Дослідження психологів показали, що в цих дітей набагато частіше порівняно з групою контролю спостерігаються негативні емоції за шкалою темпераменту, гіперактивність, порушення поведінки, психосоматичні проблеми. Для цієї категорії дітей характерним є поганий настрій під час їди, біль, часте стаціонарне лікування, скарги на біль у животі. Порушення сну в немовлят проєктується в дорослому віці підвищеною тривожністю, агресією, порушенням функцій уваги та зосередження [24].

До найбільш поширених серед дітей раннього віку гастроінтестинальних розладів належить малюкова регургітація (синдром зригувань) — пасивний викид вмісту шлунка до ротової порожнини та назовні. Як відомо, схильність до зригувань у ранньому віці пов'язана з анатомо-фізіологічними особливостями верхніх відділів ШКТ — відносна слабкість нижнього стравохідного сфінктера при

добре сформованому пілоричному сфінктері, шароподібна форма шлунка та його малий об'єм, незрілість регуляції системи просування їжі по ШКТ (гіпокінетичний тип моторики, її лабільність і легкість виникнення дискоординації роботи сфінктерів у відповідь на вплив різноманітних негативних чинників).

Зригування можуть призвести до розвитку таких ускладнень, як езофагіт, анемія, аспіраційна пневмонія, затримка фізичного розвитку, і навіть спричинити раптову смерть дитини. Субклінічне ураження стравоходу (рецидивний езофагіт) при даній формі ФГП у дітей раннього віку може привести до формування езофагеальної рефлюксної хвороби, тяжкими ускладненнями якої в дітей старшого віку та дорослих є стриктури, стравохід Баррета, аденокарцинома стравоходу. Крім того, малокова регургітація корелює з погіршенням якості життя сім'ї дитини.

Загальноприйнятими механізмами розвитку синдрому зригувань, як функціонального захворювання, є підвищення тиску в шлунку та черевній порожнині (аерофагія, переїдання, метеоризм, порушення моторики верхніх і нижніх відділів ШКТ, напруження дитини при кишкових кольках). Детальне опитування батьків та обстеження дітей показують, що зригування навіть у здорових дітей рідко бувають самостійними, а частіше супроводжуються й підтримуються вищезгаданими функціональними порушеннями, які пов'язують із морфо-функціональною незрілістю периферичної інервації ШКТ, дисфункціями центральної регуляції, транзиторною недостатністю ферментної системи, особливостями становлення кишкової мікробіоти. Так, дискоординацією між актами смоктання, ковтання та дихання пояснюється значне поширення аерофагії серед дітей перших тижнів життя. Крім того, за даними клінічних досліджень, однією з основних патогенетичних ланок синдрому зригувань є метеоризм — патологічний стан, який характеризується накопиченням газів у ШКТ унаслідок підвищеного газоутворення та/або недостатнього виділення [2, 20].

Серед дітей раннього віку значно поширені функціональні захворювання не тільки верхніх відділів ШКТ, але й кишечнику (функціональний закрепи, функціональна діарея). У дітей раннього віку функціональна патологія кишечнику найчастіше представлена функціональним закрепи, який проявляється збільшенням інтервалів між дефекаціями (порівняно з віковою та індивідуальною нормою) або систематичним недостатнім спорожнюванням кишечнику. Звертання до педіатра з приводу функціонального закрепи становить 3% від усіх візитів і близько 30% — до дитячого гастроентеролога. Негативними наслідками функціональних захворювань кишечнику можуть бути формування недостатності травлення (мальдигестія та мальабсорбція нутрієнтів у кишечнику), якісні та кількісні порушення мікробіоти кишечнику.

У дітей раннього віку досить часто має місце поєднання функціональних розладів різних відділів ШКТ, а також поєднання ФГП із функціональними розладами біліарного тракту. Так, у немовлят малокова регургітація часто супроводжується малоковими кольками та/або функціональним закрепи. Наші клінічні спостереження показують, що понад 80% дітей раннього віку з функціональними розладами ШКТ мають паралельно функціональні розлади біліарного тракту. При цьому для дітей першого року, і особливо перших місяців, життя характерними є гіпертонічні форми функціональних розладів біліарної системи (спазм сфінктера Одді з гіпокінезією жовчного міхура).

Функціональні захворювання ШКТ погіршують стан здоров'я дітей, досить часто супроводжуються розвитком

ускладнень, мають довготривалі негативні наслідки, в тому числі в багатьох випадках приводять до формування хронічної органічної патології ШКТ, патології нервової системи, що обґрунтовує необхідність їх своєчасного та ефективного лікування. Згідно з міжнародними рекомендаціями (Римський Консенсус III), терапія первинних функціональних захворювань повинна проводитись послідовно, переходячи при відсутності ефекту від одного етапу до іншого (терапія «step-by-step»): психологічна підтримка батьків → нормалізація режиму та техніки годувань → дієтотерапія (корекція харчування матері та дитини) → постуральна терапія → фізіотерапія (масаж живота, тепло на живіт, стимуляція випорожнень) → фітотерапія (трав'яні чаї на основі ромашки, фенхелю, кропу, м'яти перцевої та ін.) → медикаментозна терапія (симетикон, спазмолітики, прокінетики, пробіотики та ін.) → хірургічна корекція (в найбільш тяжких випадках). Між тим, як показує педіатрична практика, така симптоматична етапна терапія в досить значної частини дітей не чинить вираженого клінічного ефекту.

У теперішній час переглядається загальноприйнята точка зору на ФГП як виключно функціональну патологію, в основі якої лежать порушення моторики ШКТ без органічних причин. Як показують дослідження останніх років, у значної частки дітей суттєва роль у виникненні гастроінтестинальних розладів належить органічним змінам ШКТ, що обґрунтовує необхідність більш детального обстеження дітей (особливо у випадках інтенсивних гастроінтестинальних проявів, поєднання різних форм ФГП, недостатньої ефективності загальних організаційних заходів) для виявлення причинно значущих факторів і своєчасного адекватного лікування.

У цьому плані все більшу увагу науковців привертають питання взаємозв'язку між функціональними захворюваннями ШКТ і гіперчутливістю до їжі алергічного або неалергічного характеру [5, 10, 18]. Епідеміологічні дослідження показали, що від 30 до 90% населення світу не переносять один або більше харчових продуктів. Але алергічний характер гіперчутливості до їжі мають тільки 4–5% дітей та 2–3% дорослих, а решта — це прояви харчової непереносимості (ХН), або неалергічної гіперчутливості до їжі, до якої відносяться будь-які негативні реакції на продукти харчування, обумовлені нездатністю організму засвоювати деякі продукти або їх складові, що не супроводжуються асоційованими з алергією механізмами [4, 16, 19]. За іншими даними, поширеність справжніх алергічних реакцій на продукти харчування серед дорослого населення становить усього 2%, а харчову непереносимість (ХН) мають близько 80% населення розвинутих країн [5, 13]. Найчастіше ХН із вираженими клінічними проявами спостерігається в дітей раннього віку, що потребує певних обмежень у раціоні харчування, негативно впливає на стан здоров'я та розвиток дитини, має довготривалі негативні наслідки [8, 9, 14]. Це обумовлює необхідність своєчасної діагностики та ефективної терапії.

Причинами виникнення в дитини ХН можуть бути патологія ШКТ (ферментопатії, у тому числі лактазна недостатність, кишкові інфекції, дисбіоз кишечнику, захворювання печінки та підшлункової залози, гельмінтози, лямбліоз), гіповітамінози, дефіцит мікроелементів, спадкові захворювання, муковісцидоз, целіакія та інші.

Основним фактором, який зумовлює схильність організму до розвитку дійсної ХН, є генетично детермінована підвищена чутливість тучних клітин до неспецифічних подразників, що проявляється здатністю вивільняти меді-

атори на подразники такої сили, на які клітини здорової людини не відповідають [11, 15].

У реалізації ХН не беруть участь специфічні імунні механізми, як при харчовій алергії. В основі розвитку псевдоалергічних реакцій лежить неспецифічне вивільнення медіаторів (гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, цитокінів тощо) з клітин-мішеней алергії, тобто в їх реалізації беруть участь ті самі механізми, що й при харчовій алергії, але вивільнення з клітин-мішеней відбувається без участі антитіл або сенсibiliзованих лімфоцитів. Цим пояснюється схожість клінічних проявів даної форми ХН і харчової алергії [17, 21].

Псевдоалергічні реакції можливі за умов прямої дії білків продукту харчування (без участі алергічних антитіл) на клітини-мішені (зокрема, тучні клітини) та опосередковано, при активації антигеном деяких біологічних систем (кінінової, системи комплементу та ін.). Серед медіаторів, які відповідають за розвиток симптомів псевдоалергічної ХН, особливо роль відіграє гістамін. Найчастіше даний вид ХН розвивається після споживання продуктів, багатих на гістамін, тірамін, гістамінолібератори.

Досить часто причиною розвитку псевдоалергічної реакції на їжу є не сам продукт, а різні хімічні добавки для поліпшення смаку, запаху, кольору або забезпечення тривалого зберігання. Гістамінолібератори включають велику групу речовин: барвники, ароматизатори, антиоксиданти, емульгатори, ферменти, згущувачі, бактеріостатичні речовини, консерванти, сполуки, які утворюються в результаті життєдіяльності бактерій та нижчих грибів при заквашуванні й зброджуванні тощо.

Підвищення рівня гістаміну в крові може спостерігатись не тільки при надмірному потраплянні або утворенні в кишечнику, але й унаслідок інактивації при запальних захворюваннях травного тракту.

Встановлено, що в патогенезі розладів моторики ШКТ при ХН важливе місце посідає порушення процесів центральної та вегетативної (на рівні аферентно-еферентних механізмів) регуляції внаслідок негативної дії компонентів їжі на стінку кишечника, яке призводить до розладу скоординованої роботи гладких м'язів і сфінктерів травного тракту [10].

У розвитку клінічних проявів непереносимості лактози, в основі патогенезу якої лежить відсутність або зниження активності ферменту лактази (лактазо-флоризин гідролази), основну роль відіграє надмірне надходження лактози в товсту кишку, яке призводить до якісних і кількісних змін мікробіоти кишечника та підвищення осмотичного тиску в кишці. Накопичення нерозщепленої лактози супроводжується активацією умовно-патогенних мікроорганізмів, розвитком метаболічного дисбалансу, утворенням великої кількості органічних кислот, що призводить до зниження рН інтестинального вмісту, посилення перистальтики, надмірного утворення органічних кислот, газів (водню, метану, вуглекислоти) та води [1].

При целіакії неперетравлений унаслідок дефіциту ферментів глютен всмоктується в кишечнику та активує імунну систему, в результаті чого розвивається імунне запалення слизової оболонки кишечника, яке призводить до її атрофії та порушення секреції інтерстиціальних гормонів, розвитку дискоординації та гальмування всіх процесів травлення в цілому.

Унаслідок стресів або інших негативних змін у психоемоційному статусі дитини можливе виникнення психогенної ХН, або ідіосинкразії. У розвитку даного виду ХН важливу роль відіграє пригнічення імунної системи під впливом стресових гормонів.

У клінічній практиці досить часто зустрічається поєднання алергічної та неалергічної гіперчутливості до їжі [17, 19, 21]. Варіантом клінічних проявів ХН може бути тільки «нелюбов» або відроза дитини до відповідних продуктів харчування без видимого порушення в стані здоров'я при їх споживанні [8, 18].

Як свідчить педіатрична практика, у дітей раннього віку найчастіше формується неалергічна гіперчутливість до їжі, тобто ХН, унаслідок лактазної недостатності, гострих кишкових інфекцій, недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, хронічних захворювань і дисбіозу кишечника.

Серед клінічних проявів ХН найбільш частими та вираженими можна вважати функціональні розлади в роботі ШКТ. Встановлено, що в патогенезі гастроінтестинальних проявів при різних формах ХН у дітей раннього віку і, особливо, у немовлят перших місяців життя, важливу роль відіграють порушення моторики гладкої мускулатури та роботи сфінктерів ШКТ, метеоризм, якісні та кількісні порушення мікробіоти кишечника, зокрема надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику, мальдигестія та мальабсорбція компонентів їжі. Це стосується не тільки синдрому зригувань, порушень характеру випорожнень (діарея, закрепи), метеоризму, але й абдомінального болювого синдрому. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) та електрогастрографії, у дітей з кишковими кольками мають місце різноманітні порушення моторики ШКТ, які найчастіше характеризуються уповільненням евакуації їжі, що посилює метеоризм, і спазмом гладкої мускулатури, сфінктерів різних відділів травного каналу та біліарного тракту, яке викликає болісні відчуття в дитини.

Педіатрична практика показує, що при ХН гастроінтестинальні розлади в немовлят мають найбільш виражений характер, має місце поєднання розладів моторики різних відділів травного та біліарного тракту, вони погано піддаються корекції за допомогою організаційних заходів і дієтотерапії, що призводить до погіршення перебігу захворювання і збільшення тривалості лікування.

Крім того, існують суттєві відмінності в тактиці лікування гастроінтестинальних розладів різної етіології. На відміну від первинних ФГПР, симптоматичне лікування яких детально висвітлене в міжнародних і вітчизняних нормативних документах, питання терапії вторинних функціональних розладів ШКТ розроблені недостатньо.

При виборі тактики лікування гіперчутливості до їжі необхідно зазначити, що, на відміну від харчової алергії, лікування якої передусім передбачає застосування елімінаційної дієти, та псевдоалергічних реакцій на їжу, в терапії яких основною також є дієтотерапія з виключенням продуктів, що містять гістамін, тіамін, гістамінолібератори, і застосування антигістамінних препаратів, терапія при ХН полягає насамперед у лікуванні основного захворювання та в застосуванні симптоматичної патогенетичної терапії.

Крім того, застосування фітотерапії в дітей з ХН обмежене передусім у зв'язку з можливістю поєднання неалергічних та алергічних реакцій на їжу, в разі чого фітокомпоненти, такі як ромашка, анісова та м'ятна олія, коріандр тощо, можуть викликати алергічну реакцію. Деякі з фітопрепаратів містять лактозу і тому мають обмеження в застосуванні при непереносимості лактози.

Це вказує на важливість диференціальної діагностики між первинними функціональними захворюваннями і гастроінтестинальними розладами, як проявом ХН, та необхідність перегляду тактики лікування функціональних захворювань ШКТ у дітей раннього віку.



**Мета** роботи — вивчити клініко-параклінічні особливості гастроінтестинальних проявів харчової непереносимості та підвищити ефективність їхнього лікування.

### Матеріали та методи дослідження

У ході виконання дослідження обстежено 140 дітей раннього віку. Критерієм включення в дослідження була наявність у дитини ФГР. Діти, включені в дослідження, знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України».

Усім пацієнтам на початку дослідження проведено комплексне обстеження, в тому числі алергологічне для виключення діагнозу гастроінтестинальної харчової алергії, УЗД, за показаннями — фіброгастроскопію та ректороманоскопію. На підставі скарг, особливостей клінічного перебігу захворювання, даних харчового щоденника, результатів лабораторно-інструментальних обстежень, виділено групу дітей для подальшого спостереження — 65 пацієнтів, у яких ФГР носили вторинний характер на фоні ХН.

Серед включених у подальше дослідження дітей було 39 хлопчиків і 26 дівчаток. Розподіл дітей за віком такий: новонароджені — 12 (18,5%), діти віком від 1 до 6 місяців — 17 (26,2%), від 6 до 12 місяців — 19 (29,2%), діти 2-го року життя — 12 (18,4%), 3-го року життя — 5 (7,7%) дітей.

Після встановлення діагнозу дітям призначено лікування ФГР згідно з протоколами МОЗ України, яке включало немедикаментозні заходи (психологічну підтримку, організаційні заходи, постуральну терапію, дієтотерапію) та медикаментозну терапію (симетикон, спазмолітики, прокінетики та ін. — залежно від форми ФГР) [2, 3, 6].

Методом простої рандомізації діти з виявленою ХН були поділені на дві групи: 1-у (основну групу) та 2-у (групу порівняння).

До 1-ї (основної) групи увійшло 40 дітей з ХН, які поряд із симптоматичною терапією гастроінтестинальних розладів отримували ферменти, у тому числі лактазу та панкреатин, пробіотики, протизапальні, цитопротекторні, жовчогінні тощо (залежно від встановленої причини ХН).

До 2-ї групи (групи порівняння) увійшло 25 дітей з ХН, які отримували виключно симптоматичне лікування гастроінтестинальних розладів згідно з протоколами.

Пацієнти основної та групи порівняння були ідентичні за статтю, віком і тяжкістю захворювання.

Ефективність лікування оцінена на основі динаміки скарг та об'єктивних даних на 3, 7, 14-й день лікування. Для уніфікації визначення проявів клінічних симптомів реєстрація суб'єктивних скарг та об'єктивних даних проведена у бальній системі з урахуванням їх ступеня вираженості: 0 балів — відсутність прояву (ознаки) симптому; 1 бал — слабкий ступінь прояву (ознаки) симптому; 2 бали — помірний ступінь; 3 бали — значний ступінь прояву (ознаки) симптому. Для оцінки динаміки клінічних проявів вираховано показник середнього балу.

Обробка отриманих результатів проведена загальноприйнятими математичними методами варіаційної статистики.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед узятих у дослідження дітей з ХН у більшості (46 дітей — 70,8%) відмічались негативні реакції на коров'яче молоко, молочні суміші або інші продукти на його основі, що підтверджує роль коров'ячого молока та продуктів на його основі у формуванні ХН у дітей та співпадає з даними інших досліджень [9, 5, 10]. У тому числі у 36 дітей вони були пов'язані із непереносимістю лакто-

зи, у 10 дітей — з реалізацією інших механізмів неалергічної гіперчутливості до їжі, 23 (35,4%) дитини мали негативні реакції на вироби з пшениці та інші продукти, що містять глютен, 21 (32,3%) дитина — на крупи (найчастіше на гречку), 19 (29,2%) дітей — на картоплю або інші овочі. У 25 (38,4%) дітей в анамнезі захворювання були негативні реакції на введення в раціон фруктів і фруктових соків, 13 (20,0%) — на м'ясо, 14 (21,5%) — на куряче яйце, 10 (15,4%) — на рибу. У 16 (24,6%) дітей спостерігалась гіперчутливість до двох або більше продуктів харчування.

Детальне обстеження дало змогу виявити, що в більшості обстежених дітей (46 дітей — 70,7%) неалергічна гіперчутливість до їжі розвинулась на фоні хронічних захворювань ШКТ, переважно постінфекційного ентероколіту (32 дитини), недостатності екзокринної функції підшлункової залози (20 дітей), патології гепатобіліарної системи (13 дітей). У 10 дітей мав місце аскаридоз, у 7 — лямбліоз, які супроводжувались недостатністю травлення. Комплексне обстеження дітей дало підставу вважати, що у 12 із них у патогенезі ХН основне значення мав глибкий дисбіоз кишечника, причинами якого були нераціональне вигодовування, раннє переведення дитини на штучне вигодовування, несвочасне введення прикорму, дисбіотичні порушення в матері, антибіотикотерапія з приводу гострих інфекцій тощо.

У 34 дітей на підставі клініко-лабораторного обстеження, у тому числі дихального водневого тесту, а за необхідності — генетичного дослідження, відмічалась непереносимість лактози, із них у 8 дітей — транзиторна недостатність лактази недоношених або дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, у 4 дітей — первинна непереносимість лактози. Але більшість (22 дитини) мала вторинну непереносимість лактози (на фоні інших функціональних та органічних захворювань). Аналіз анамнезу показав, що серед дітей першого півріччя життя у виникненні даної патології найбільшу роль відігравали пренатальна асфіксія та інтранатальна гіпоксія, раннє штучне вигодовування, медикаментозна терапія в періоді новонародженості. У дітей більш старшого віку найбільш вагомими етіологічними чинниками виникнення непереносимості лактози були гострі вірусні та бактеріальні кишкові інфекції, затяжний ентероколіт, дисбіоз кишечника, нераціональне харчування.

У дітей раннього віку з ХН найчастішою формою гастроінтестинальних розладів був больовий абдомінальний синдром — 55 (84,6%) взятих під спостереження дітей мали кишкові кольки, середня інтенсивність яких на початку дослідження становила  $2,32 \pm 0,26$  балу, середня тривалість протягом доби —  $4,8 \pm 0,7$  год./добу. При цьому матері 46 (70,8%) дітей вказували на чіткий взаємозв'язок нападів кишкової кольки із вживанням їжі. На відсутність зв'язку із вживанням їжі вказали матері 9 дітей (слід зазначити, що всі ці діти були старше 1 року і мали значну тривалість захворювання). У більшості дітей з ХН (51 дитина — 78,5%) кишкові кольки поєднувались із вираженими клінічними проявами метеоризму (здуття та урчання живота, посилена флатуленція).

Як показало обстеження дітей, до найбільш частих клінічних гастроінтестинальних симптомів ХН можна віднести також зміни частоти й характеру випорожнень. Характерними для неалергічної гіперчутливості до їжі можна вважати як схильність до діареї (виявлена у 33 дітей — 50,8%), так і схильність до закрепів (виявлена у 26 дітей — 40,0%). При цьому при ХН, пов'язаною з недостатністю лактази, як правило, відмічались часті розріджені випорожнення — у 24 (70,6%) із 34 дітей, а

схильність до закрепчу — тільки в 6 (17,6%) із 34 дітей. Слиз у випорожненнях спостерігався в 47 (72,3%) дітей із ХН, епізодично прожилки крові — у 7 (10,8%) дітей.

Більшість дітей із ХН мала синдром регургітації та періодичні блювання, що вказує на високий відсоток порушень моторики верхніх відділів травного тракту при даній патології. Крім того, значна поширеність зригувань або блювання серед дітей із ХН вірогідно може бути пояснена значним підвищенням внутрішньочеревного тиску, який відіграє значну роль у патогенезі синдрому регургітації та блювання, особливо в дітей перших місяців життя [12, 14]. На початку дослідження відмічалися зригування або блювання в 37 (56,9%) дітей, середня інтенсивність синдрому становила  $2,15 \pm 0,24$  балу.

При проведенні УЗД органів черевної порожнини у 52 (81,5%) дітей з ХН спостерігалися ознаки порушення моторики верхніх відділів ШКТ і метеоризму (затримка їжі в шлунку через 3 год. і більше після годування, спазм або недостатність сфінктерів, дуоденогастральний та/або гастроєзофагеальний рефлюкс, здуття та підвищена пневмотизація кишечника тощо). Встановлено, що 26 (40,0%) дітей мали прояви функціональних порушень біліарної системи (збільшення розмірів печінки та/або жовчного міхура, порушення скоротливої функції жовчного міхура, щільності стінок внутрішньопечінкових жовчних протоків).

При бактеріологічному дослідженні фекалій виявлявся дисбіоз різного ступеня практично у всіх взятих під спостереження дітей з ХН (у 61 дитини). На початку дослідження (до лікування) більшість (29 дітей — 44,6%) мала дисбіоз 2-го ступеня, у досить великої частки дітей (18 дітей — 27,7%) спостерігалися глибокі дисбіотичні порушення (дисбіоз 3-го ступеня), тільки 14 (21,5%) дітей на початку дослідження мали незначні дисбіотичні розлади (дисбіоз 1-го ступеня).

Опитування матерів і клінічне спостереження показало, що внаслідок гастроінтестинальних розладів і погіршення самопочуття на початку дослідження у більшості дітей з ХН відмічалось зменшення апетиту та добового об'єму спожитої їжі (у 42 дітей — 64,6%), незадовільна прибавка маси тіла (у 28 дітей — 43,1%), порушення з боку нервової системи, у тому числі зменшення середньодобової тривалості сну та його глибини (у 51 дитини — 78,5%).

Таким чином, обстеження дітей показало, що практично всі діти з ХН мають розлади ШКТ, які характеризуються значною інтенсивністю клінічних проявів, поєднанням різних нозологічних форм ФГП і функціональними змінами практично у всіх відділах ШКТ, а також глибокими дисбіотичними розладами в системі мікробиоти кишечника.

Опитування матерів на початку дослідження показало, що більшість із них (45 матерів) раніше за рекомендацією лікаря або самостійно застосовувала заходи щодо лікування ФГП. Переважно це були немедикаментозні заходи — виключення або значне обмеження деяких продуктів харчування в раціоні матері-годувальниці, масаж і тепло на живіт, постуральна терапія, застосування спеціальних молочних сумішей для профілактики і корекції функціональних порушень травної системи, фітотерапія. Але переважна більшість матерів (майже 80%) вказала на відсутність помітного позитивного ефекту від такої терапії, що в поєднанні зі значною інтенсивністю гастроінтестинальних розладів у більшості випадків слугувало підставою для більш детального та поглибленого обстеження дитини в плані виявлення в неї гіперчутливості до їжі (харчової алергії або неалергічної ХН).

До комплексу терапії всіх дітей, взятих у дослідження, вже на старті лікування були включені як немедикамен-

тозні заходи, так і медикаментозні препарати. За сучасними рекомендаціями, у плані немедикаментозних заходів застосовувалися психологічна підтримка матері та членів родини, створення спокійної атмосфери в сім'ї, детальне опитування батьків із метою встановлення можливих причин функціональних розладів ШКТ у дитини; нормалізація раціону харчування жінки-годувальниці, при необхідності зміна молочної суміші при штучному годуванні, нормалізація режиму та техніки годувань, навчання матері методам допомоги при кольках (тепло — зміна положення — масаж живота — газовідвідна трубка), постуральна терапія [2, 3, 6].

Крім немедикаментозних заходів, на старті лікування всі діти почали отримувати медикаментозні препарати (симетикон, прокінетики, пробіотики, у разі необхідності — спазмолітики).

У патогенезі гастроінтестинальних розладів при ХН, особливо при непереносимості лактози, важливу роль відіграє метеоризм, що підтверджує виявлення клінічних ознак метеоризму майже у 80% взятих під спостереження дітей. Тому патогенетично обґрунтованим можна вважати включення до комплексу лікування дітей з ХН препаратів на основі симетикону, який є поверхнево-активною речовиною і застосовується в якості піногасника. Препарати симетикону входили до комплексу терапії всіх взятих у дослідження дітей.

Клінічне обстеження дітей та результати УЗД органів черевної порожнини показали значну поширеність порушень моторики гладкої мускулатури та сфінктерів травного тракту і біліарного тракту, а також болювого компонента, що вказує на їх роль у патогенезі гастроінтестинальних розладів при ХН, що патогенетично обґрунтовує включення прокінетиків та спазмолітиків до комплексу терапії дітей із ХН. Найбільш застосовуваним у педіатричній практиці прокінетиком у теперішній час можна вважати домперидон. Це пояснюється його клінічною ефективністю, відсутністю вікових обмежень, високим рівнем безпеки. Прокінетики входили до комплексу терапії 39 (60,0%) дітей з ХН, які мали клінічні прояви порушення моторної функції верхніх відділів ШКТ.

До комплексу лікування 18 (27,7%) дітей з найбільш інтенсивними проявами абдомінального болювого синдрому, ультразвуковими ознаками спазму сфінктерів травного тракту та гіперкінетичного типу функціональних розладів ШКТ і біліарної системи також входили спазмолітики.

На старті лікування дітям 1-ї (основної) групи поряд із симптоматичною терапією гастроінтестинальних розладів залежно від встановленої причини ХН призначалася ферментотерапія (лактаза, ферменти підшлункової залоз).

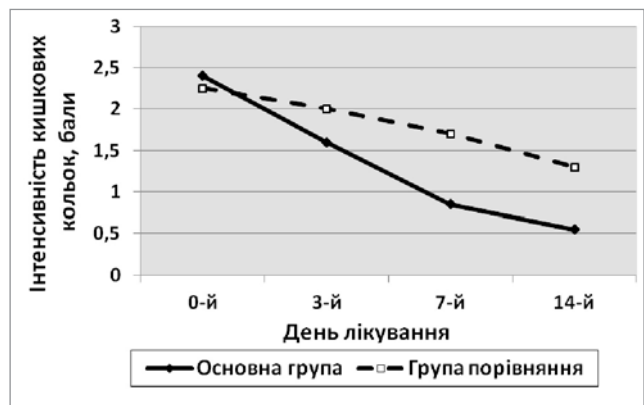
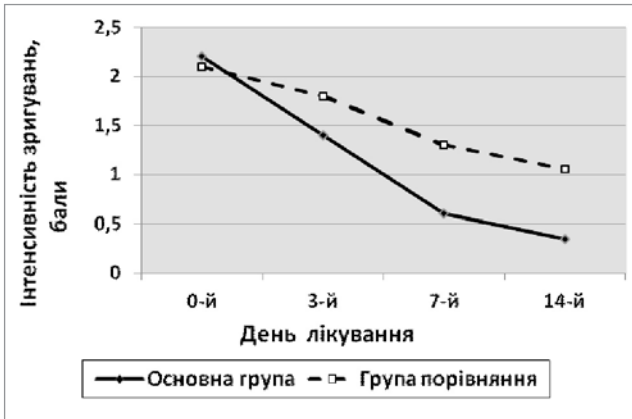


Рис. 1. Інтенсивність кишкових кольок у дітей з харчовою непереносимістю в динаміці лікування



**Рис. 2.** Інтенсивність зригувань у дітей з харчовою непереносимістю в динаміці лікування

зи), протизапальні та цитопротекторні препарати для поліпшення стану кишечника, жовчогінні та гепатопротекторні препарати тощо.

Отримані результати бактеріологічних обстежень, які показали високу частоту та ступінь дисбіозу кишечника у дітей з ХН, обґрунтовують необхідність включення пробіотиків до комплексної терапії функціональних розладів у дітей з цією патологією. У всіх дітей до комплексу лікування входили препарати з про- та пребіотичною дією.

Обстеження дітей основної групи в динаміці лікування показало швидке зменшення частоти та інтенсивності кишкових кольок і метеоризму (рис. 1).

Зменшення інтенсивності та тривалості кишкових кольок, вираженості метеоризму в переважній більшості дітей 1-ї групи (25 дітей – 62,5%) відмічалось батьками вже на 3-ю добу лікування, а на 7-му добу лікування батьки 22 (55,0%) дітей даної групи вказали на повне зникнення кишкових кольок або їх мінімальну інтенсивність. У динаміці лікування в дітей основної групи відмічалось значне зменшення тривалості та частоти епізодів кольок протягом доби. Так, на старті лікування кількість епізодів кишкових кольок у дітей даної групи становила  $5,3 \pm 0,6$ , після лікування –  $1,2 \pm 0,08$ , тривалість кольок протягом доби – відповідно  $4,4 \pm 0,6$  год./добу та  $0,7 \pm 0,1$  год./добу.

У групі порівняння в динаміці лікування дітей також відмічалось зменшення інтенсивності та тривалості кишкових кольок, але цей процес відбувався повільніше – на 3-тю добу лікування інтенсивність кишкових кольок у цій групі зберігалась на рівні  $2,05 \pm 0,3$  бали, на 7-му добу –  $1,71 \pm 0,15$  бали (рис. 1). Тільки на 14-му добу лікування захворювання у дітей групи порівняння відмічалось

достовірне зменшення інтенсивності кишкових кольок (до  $1,31 \pm 0,09$  бали), водночас, кількість епізодів і тривалість кольок протягом доби у них залишались на досить високому рівні. Так, на старті лікування кількість епізодів кишкових кольок у дітей 2-ї групи становила  $4,6 \pm 0,5$ , після лікування –  $2,5 \pm 0,5$ , тривалість кольок протягом доби – відповідно  $4,2 \pm 0,45$  год./добу та  $1,8 \pm 0,3$  год./добу, що достовірно вище за показники основної групи.

Крім абдомінального больового синдрому, характерними клінічними проявами гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку із ХН можна вважати зригування та блювання (синдром регургітації та синдром циклічної блювоти), виявлені на початку дослідження у 24 (60,0%) дітей 1-ї групи. Результати обстеження в динаміці лікування показали швидке та суттєве зменшення частоти та інтенсивності даної форми ФГП у дітей основної групи (рис. 2). На 14-й день лікування тільки у 5 (12,5%) дітей 1-ї групи зберігались мало інтенсивні нечасті зригування.

У групі порівняння інтенсивність зригувань у процесі лікування також поступово зменшувалась, але на 14-й день терапії вона залишалась на досить високому рівні ( $0,83 \pm 0,9$  бали), що достовірно відрізнялося від показника в основній групі ( $P < 0,05$ ).

Обстеження дітей після лікування показало відсутність гастроінтестинальних проявів ХН у більшості дітей основної групи (таблиця). У групі порівняння після проведеного лікування відмічалось суттєве зменшення частоти виявлення таких симптомів, як больовий абдомінальний синдром, метеоризм, зригування, блювання, хоча частота виявлення цих симптомів і була у 2–2,5 разу вищою, ніж в основній групі ( $P < 0,05$ ). Водночас, частота таких клінічних симптомів, як зниження апетиту, порушення частоти та/або характеру випорожнень, незадовільна прибавка маси тіла, у дітей групи порівняння (на відміну від дітей основної групи) залишалась на досить високому рівні, що вірогідно пояснювалося клінічними проявами основного захворювання і підтверджувало необхідність комплексного лікування гастроінтестинальних розладів при ХН, включаючи симптоматичну терапію та лікування основного захворювання.

Нормалізація стану ШКТ у результаті проведеного лікування чинила позитивний вплив на психоневрологічний стан дітей основної групи. Так, при опитуванні матерів 1-ї групи понад 75% із них на початку дослідження відмічали порушення характеру сну дітей (уривчастий, нетривалий, неглибокий). Після проведеного лікування в більшості дітей основної групи нормалізувався сон, значно зменшилися прояви підвищеної нервової збудли-

Таблиця

**Частота виявлення клінічних симптомів у дітей з харчовою непереносимістю в динаміці лікування, абс. (%)**

Клінічні симптоми	До лікування (n=65) абс./%	Після лікування	
		основна група (n=40) абс./%	група порівняння (n=25) абс./%
Больовий абдомінальний синдром	55 / 84,6	8 / 20,0*	12 / 48,0^
Метеоризм	51 / 78,5	6 / 15,0*	8 / 32,0*^
Зригування та/або блювання	37 / 56,9	5 / 12,5*	7 / 28,0*^
Порушення частоти та/або характеру випорожнень	59 / 90,8	8 / 20,0*	12 / 48,0*^
Порушення апетиту	42 / 64,6	5 / 12,5*	11 / 44,0^
Порушення середньодобової прибавки маси тіла	28 / 43,1	-	8 / 32,0
Порушення тривалості та/або глибини сну	51 / 78,5	8 / 20,0*	12 / 48,0*^
Підвищена нервово-рефлекторна збудливість або гіперактивність	31 / 47,7	9 / 25,5*	8 / 32,0

Примітки: \* – різниця вірогідна в динаміці лікування ( $P < 0,05$ ); ^ – різниця вірогідна в основній групі та групі порівняння ( $P < 0,05$ ).



вості або синдрому гіперактивності. Після лікування батьки відмічали порушення сну тільки у 9 дітей основної групи. Переважна більшість батьків пов'язувала нормалізацію сну та поліпшення психоневрологічного статусу дітей зі зменшенням або зникненням у результаті лікування больового синдрому. Враховуючи важливість нормального сну для психоемоційного та фізичного розвитку дитини, його нормалізацію в більшості пацієнтів можна вважати важливими результатом терапії дітей з гастроінтестинальними проявами ХН.

### Висновки

Негативний вплив гастроінтестинальних розладів на стан здоров'я дитини, небезпека розвитку тяжких ускладнень, погіршення якості життя дитини та сім'ї в цілому, різні підходи до лікування обгрунтовують необхідність своєчасної діагностики, проведення диференційної діагностики між первинними ФГПР, функціональними гастроінтестинальними проявами харчової алергії та ХН з метою призначення патогенетично обгрунтованої терапії.

Результати клініко-параклінічного обстеження дітей раннього віку з гастроінтестинальними розладами свідчать про наявність у 44,2% ХН (неалергічної гіперчутливості до їжі).

Гастроінтестинальні розлади при ХН клінічно не відрізняються від функціональних захворювань ШКТ, але характеризуються високою інтенсивністю, поєднанням розладів у різних відділах ШКТ, недостатньою ефективністю застосування симптоматичного лікування, що негативно впливає на стан здоров'я дитини і призводить до збільшення тривалості лікування. У дітей з ХН поряд із кишковими кольками часто спостерігається змінений характер випорожнень (рідкий або щільний, змінений колір або запах, патологічні домішки), незадовільна прибавка маси тіла, поєднання кишкових кольок з іншими порушеннями моторики ШКТ (зригування, блювання, закреп, діарея).

При ХН, як правило, має місце поєднання функціональних розладів різних відділів ШКТ дитини

з функціональними розладами біліарного тракту (у 40% дітей).

Аналіз анамнезу дітей з непереносимістю лактози свідчить, що серед дітей першого півріччя життя у виникненні даної форми ХН найбільшу роль відіграють пренатальна асфіксія та інтранатальна гіпоксія, раннє штучне вигодовування, медикаментозна терапія в періоді новонародженості. У дітей старшого віку найбільш вагомими етіологічними чинниками виникнення непереносимості лактози є гострі вірусні та бактеріальні кишкові інфекції, затяжний ентероколіт, дисбіоз кишечника, нераціональне харчування.

Клінічні спостереження показують, що включення до комплексу терапії ФГПР у дітей з ХН як симптоматичного лікування (симетикон, прокінетики, спазмолітики тощо), так і лікування основного захворювання (залежно від причини ХН — ферменти, жовчогінні, пробіотики тощо) дає змогу швидко усунути клінічні прояви гастроінтестинальних розладів, що позитивно впливає на результати лікування і стан здоров'я дітей. Після лікування прояви ФГПР зникають або значно зменшуються (90% дітей основної групи, на відміну від групи порівняння, в якій прояви ФГПР виявлені у 44% пацієнтів).

Застосування тільки симптоматичної терапії ФГПР при ХН дає змогу дещо зменшити частоту виявлення та інтенсивність кишкових кольок, метеоризму, зригувань у дітей групи порівняння, але їх інтенсивність протягом усього періоду спостережень зберігається на достовірно вищому рівні, ніж в основній групі. Крім того, проведена терапія достовірно не впливає на частоту виявлення в дітей групи порівняння таких клінічних симптомів, як порушення апетиту, порушення частоти і характеру випорожнень, темпи середньодобової прибавки маси тіла дитини.

Таким чином, зважаючи на значну роль ХН у патогенезі функціональних розладів ШКТ, протоколи їх діагностики та лікування слід доповнити алгоритмами діагностики і лікування вторинних гастроінтестинальних розладів у дітей з алергічною та неалергічною гіперчутливістю до їжі.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдоминальный болевой синдром у детей с лактазной недостаточностью / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая [и др.] // Современная педиатрия. — 2014. — № 1 (57). — С. 106—112.
2. Аряев Н.Л. Младенческая кишечная колика: современные подходы к лечению / Н.Л. Аряев, Р.В. Кожевин // Современная педиатрия. — 2010. — № 5 (33). — С. 162—166.
3. Корниенко Е.Ф. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии / Е.Ф. Корниенко, Н.В. Вагеманс, О.К. Нетребенко // Современная педиатрия. — 2010. — № 5 (33). — С. 176—183.
4. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость / Л.В. Лусс // АллергоКласс: живите в мире с аллергией. — 2005. — № 2 (5). — С. 2—3.
5. Поражения желудочно-кишечного тракта у детей с пищевой аллергией / П.В. Шумилов, М.И. Дубровская, О.В. Юдина [и др.] // Трудный пациент. — 2007. — № 10. — С. 19—25.
6. Рачкова Н.С. Кишечные колики у детей раннего возраста: подходы к терапии / Н.С. Рачкова // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 17. — С. 1—4.
7. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей / под ред. Ю.В. Белоусова, О.Ю. Белоусовой. — Харьков: ИД «ИНЖЭК», 2005. — 256 с.
8. Харчування в педіатрії / за ред. П.К. Самур, К. Кінг. — Львів: Медицина світу, 2012. — 562 с.
9. Шапошникова Ю.Н. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: современный взгляд на проблему / Ю.Н. Шапошникова // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 4 (42). — С. 90—101.
10. Adverse Food Reaction and Functional Gastrointestinal Disorders: Role of the Dietetic / F. Pasqui, C. Poli, A. Colecchia [et al.] // Approach. J. Gastrointestin. Liver. Dis. — 2015. — Vol. 24, № 3. — P. 319—327.
11. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter // Ann. Allergy Asthma. Immunol. — 2006. — Vol. 96 (3 Suppl. 2). — P. S1—S68.
12. Ammoury R. Malabsorptive Disorders of Childhood / R. Ammoury, J. Croffie // Pediatrics in Review. — 2010. — Vol. 31, № 10. — P. 407—416.
13. Cantani A. Benefits and concerns associated with biotechnology-derived foods: can additional research reduce children health risks? / A. Cantani // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2006. — Vol. 10 (4). — P. 197—206.
14. Child and parent perceived food-induced gastrointestinal symptoms and quality of life in children with functional gastrointestinal disorders / M.J. Carlson, C.E. Moore, C.M. Tsai [et al.] // J. Acad. Nutr. Diet. — 2014. — Vol. 14. — P. 403—413.
15. Dreskin S.C. Genetics of food allergy / S.C. Dreskin // Curr. Allergy Asthma Rep. — 2006. — Vol. 6 (1). — P. 58—64.



16. Fiocchi A. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology / A. Fiocchi, A. Assaad, S. Bahna // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 97 (1). — P. 10—20.
17. Food allergy and non allergic food hypersensitivity in children and adolescents / C.C. Roehr, G. Edenharter, S. Reimann [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — Vol. 34 (10). — P. 1534—1541.
18. Hill R.J. The role of food intolerance in functional gastrointestinal disorders in children / R.J. Hill // Reprinted from *Australian Family Physician.* — 2014. — Vol. 43, № 10. — P. 686—689.
19. Kurowski K. Food allergies: detection and management / K. Kurowski, W.R. Boxer // *Am. Fam. Physician.* — 2008. — Vol. 77 (12). — P. 1678—1686.
20. Leung A. Infantile colic: a review / A. Leung, J. Lemau // *J. R. Soc. Health.* — 2004. — Vol. 124 (4). — P. 162—180.
21. Moneret-Bautrin D.A. Adult food allergy / D.A. Moneret-Bautrin, M. Morisset // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2005. — Vol. 5 (1). — P. 80—85.
22. Prevalence, stability and outcome of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: a community-based study / M. Wake, E. Morton-Allen, Z. Poulakis [et al.] // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 117. — P. 836—842.
23. Von Kries R. Excessive crying beyond 3 months herald other features of multiple regulatory problems / R. von Kries, E. Kalies, M. Papousek // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2006. — Vol. 160. — P. 508—511.
24. Wolke D. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood / D. Wolke, P. Rizzo, S. Woods // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 109. — P. 1054—1060.

### Пищевая непереносимость в патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: подходы к диагностике и лечению

О.Г. Шадрин, Т.Л. Марушко, Т.Ю. Радушинская, Р.В. Марушко, В.Н. Фисун, А.А. Ковальчук, Н.Ю. Бондаренко

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

**Цель** — изучить клинико-параклинические особенности гастроинтестинальных проявлений пищевой непереносимости и повысить эффективность их лечения.

**Пациенты и методы.** На основании клинико-параклинического обследования 147 детей раннего возраста с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта выделено 65 пациентов, у которых гастроинтестинальные нарушения носили вторичный характер на фоне пищевой непереносимости. В зависимости от тактики лечения дети с пищевой непереносимостью были разделены на две группы: основную (40 детей, в комплекс терапии которых наряду с симптоматической терапией гастроинтестинальных нарушений было включено лечение основного заболевания) и группу сравнения (25 детей, которые получали исключительно симптоматическое лечение согласно протоколов).

**Результаты.** У 44,2% детей раннего возраста с гастроинтестинальными нарушениями выявлена пищевая непереносимость (неаллергическая гиперчувствительность к пище). Включение в комплекс терапии как симптоматического лечения (симетикон, прокинетики, спазмолитики и др.), так и лечения основного заболевания (в зависимости от причины пищевой непереносимости — ферменты, желчегонные, пробиотики и т.д.) позволило достаточно быстро устранить или значительно уменьшить интенсивность клинических проявлений функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у 90% детей.

**Выводы.** Гастроинтестинальные нарушения у детей с пищевой непереносимостью клинически не отличаются от функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, но характеризуются высокой интенсивностью, сочетанием нарушений в различных отделах желудочно-кишечного тракта, недостаточной эффективностью применения симптоматического лечения. Для повышения эффективности лечения детей с вторичными гастроинтестинальными нарушениями необходима своевременная диагностика пищевой непереносимости и лечение основного заболевания.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, желудочно-кишечный тракт, функциональные заболевания, пищевая непереносимость, лечение.

### Food intolerance in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders in infants: approaches to diagnosis and treatment

O.G. Shadrin, T.L. Marushko, T.Yu. Radushinskaya, R.V. Marushko, V.N. Fisun, A.A. Kovalchuk, N.Y. Bondarenko

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to study the clinical and paraclinical features of gastrointestinal manifestations of food intolerance and improve the efficiency of their treatment.

**Patients and methods.** Among 147 infants with functional gastrointestinal disorders based on clinical and paraclinical examinations, identified 65 patients with gastrointestinal disorders caused by food intolerance. Depending on the plan of the treatment, children with food intolerance were divided into two groups — the main group (40 children apart from symptomatic treatment received treatment for the main disease) and control group (25 children who received only symptomatic treatment according to the protocols).

**Results.** In 44.2% of young children with gastrointestinal disorders was revealed food intolerance (non-allergic food hypersensitivity). Combination of symptomatic treatment (simethicone, prokinetics, spasmolytics, etc.) and treatment of the main disease (depending on the cause of food intolerance — enzymes, cholagogic preparation, probiotics, etc.) in the complex therapy allowed to eliminate or significantly reduce the intensity of clinical manifestations of gastrointestinal disorders in 90% of children of main group.

**Conclusions.** Gastrointestinal disorders in children with food intolerances are not clinically different from functional gastrointestinal diseases, but are characterized by high intensity, combination of various gastrointestinal disorders, lack of efficiency of symptomatic treatment. To improve the efficiency of treatment in children with secondary gastrointestinal disorders, it is required the timely appropriate diagnostics of food intolerance and the treatment of underlying disease.

**Key words:** infants, gastrointestinal tract, functional disorders, food intolerance, treatment.

### Сведения об авторах:

**Шадрин Олег Геннадиевич** — д.мед.н., проф., руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

**Марушко Татьяна Лемаровна** — к.мед.н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044)483-62-51.

**Марушко Ростислав Владимирович** — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Фисун Валентина Николаевна** — Заслуженный врач Украины, зав. инфекционно-боксированным отделением для детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044)483-62-51.

**Ковальчук Алла Андреевна** — к.мед.н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044)483-62-51.

**Бондаренко Наталья Юрьевна** — к.мед.н., ст. н. с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044)483-62-51.

Статья поступила в редакцию 4.02.2016 г.

УДК 616.26-007.43-036.65-089.028

О.К. Слепов, О.П. Пономаренко, О.Г. Шипот, М.О. Талько

## Рецидивні природжені діафрагмальні грижі: причини та можливі фактори ризику, методи повторної хірургічної корекції (огляд літератури та власні спостереження)

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):112-117;doi 10.15574/PP.2016.65.112

Наведено огляд літератури та власний досвід клініки в лікуванні рецидивних природжених діафрагмальних гриж у дітей. Вивчено основні фактори ризику, у тому числі використання різних заплат, які впливають на рецидив природженої діафрагмальної грижі. Подано клінічні випадки рецидивних діафрагмальних гриж у дітей, які лікувалися у відділенні хірургічної корекції природжених вад розвитку в дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». Визначено основні причини розвитку рецидиву цієї вади.

**Ключові слова:** діти, діафрагмальна грижа, рецидив, заплата, пластика діафрагми.

Природжена діафрагмальна грижа (ПДГ) — одна з найскладніших вад розвитку перинатального періоду, тяжкість якої обумовлена не лише дефектом діафрагми, але й супутніми ознаками гіпоплазії легень і легеневої гіпертензії. При цій ваді виникають тяжкі респіраторні та гемодинамічні розлади, які в 79–95% випадків проявляються одразу від народження [3]. Значний прогрес у пренатальній діагностиці за останні роки дає змогу не лише чітко виявляти ПДГ ще в утробі матері, але й визначати майбутню хірургічну тактику в неонатальному періоді. Стратегія передопераційної підготовки та оперативного лікування новонароджених із даною патологією в більшості своїх завдань розроблена та впроваджена. Проте потребують подальшого вивчення аспекти ведення дітей з ПДГ у пізньому післяопераційному періоді, структура диспансерного спостереження та корекція ускладнень, пов'язаних із даним захворюванням.

За останні 10 років рівень виживання пацієнтів із ПДГ значно зріс у зв'язку з використанням «м'яких» параметрів вентиляції, високочастотної вентиляції, відстроченого хірургічного лікування після передопераційної стабілізації, поліпшення післяопераційного догляду [22, 37, 40]. Тому в сучасних умовах надзвичайно актуальним є проведення всебічного довготривалого спостереження за дітьми після хірургічної корекції вади, виявлення ускладнень і визначення шляхів їх профілактики та корекції. До таких ускладнень можна віднести нейрокогнітивну затримку, втрату слуху, відставання у фізичному розвитку, гастроєзофагеальний рефлюкс, деформації грудної клітки, післяопераційні вентральні грижі, рецидиви діафрагмальних гриж [39]. Останні (рецидиви ПДГ) — хоча і не найпоширеніші з можливих ускладнень, але є дуже важливим показником для аналізу та оцінки існуючих оперативних методик, алгоритмів лікування і пошуку нових альтернативних хірургічних підходів. Ряд закордонних клінічних центрів вже застосовують стандартизовані схеми амбулаторного ведення даної групи хворих, які дають змогу забезпечити рутинний скринінг рецидивів ПДГ [39].

Фактори ризику серед дітей з ПДГ, які можуть призвести до рецидиву, залишаються недостатньо вивченими. У вітчизняних публікаціях дані про післяопераційні рецидиви ПДГ представлені вкрай мало [12]. Більш відверто висвітлюють свої дані про операційні ускладнення в хірургії ПДГ зарубіжні автори [17, 23]. За одними літературними даними, рецидивні діафрагмальні грижі виникають у 8–50% випадках [39], за іншими — у 5–15% [15, 33].

В одному масштабному дослідженні при створенні мультифакторної моделі прогнозування рецидивів ПДГ на основі аналізу ключових факторів, які могли впливати

на розвиток рецидиву, вивчено 238 новонароджених з односторонньою ПДГ, прооперованих у період 1990–2006 рр. [14]. Відмічено 24 випадки рецидивів (10%). Усі фактори ризику виникнення рецидиву ПДГ поділено на дві основні групи: пацієнт-залежні та лікувально-залежні, з метою визначення, які з них є кращими індикаторами рецидивів. Установлено, що лише застосування заплат і післяопераційна тривалість перебування в стаціонарі (лікувально-залежні фактори) є двома незалежними індикаторами рецидиву ПДГ, статистично достовірними. Попередні дослідження не встановили роль жодного з них як фактора ризику рецидиву. Не секрет, що пацієнти з довготривалим післяопераційним перебуванням у стаціонарі мають підвищений ризик рецидиву через те, що тривалість їх перебування у ВРІТ відображає тяжкість перебігу даного захворювання, виходжування та супутні хвороби, кожне з яких, ймовірно, відіграє свою роль у наступному розвитку рецидиву. Також, скоріше за все, сама потреба в застосуванні заплати характеризує пацієнта як «більш складного» і не є безпосередньою причиною або передумовою розвитку рецидиву. Хоча заплата, навіть якщо вона була швидко видалена, з проведенням вторинної пластики може створити передумови для розвитку рецидиву шляхом порушення цілісності м'язових елементів діафрагми [1]. В пізніших дослідженнях припускають, що використанням надто малих заплат, як і різних хірургічних підходів, можна пояснити зростання рівня рецидивів [36]. Однак багато авторів виступають за застосування заплат діафрагми, коли первинне закриття дефекту може призвести до напруження й потребує в подальшому багатьох оперативних корекцій [39]. За іншими літературними даними, єдиним, найбільш важливим індикатором рецидиву грижі є наявність великого дефекту діафрагми або повна її агенезія, закриття якої потребує застосування заплати чи клаптя [39]. Новонароджені з великими дефектами діафрагми і ті, хто отримував ЕКМО, або діти, в яких пластика проведена із застосуванням заплати (алотрансплантату), — знаходяться в групі найбільшого ризику (до 50% рецидивів) [9, 10]. При цьому відмічається, що приблизно в половині цих пацієнтів рецидиви виникають у перший рік після операції, а в деяких випадках вони пов'язані з ростом дитини. Існують такі повідомлення, що частота рецидивів менша в тих, у кого застосовувався біологічний матеріал для пластики (наприклад Pectacol) [35].

Алопластика діафрагми застосовується ще з 1951 р. Але, незважаючи на досягнуті результати, вона повністю не вирішує проблему лікування ПДГ. У 1950 р. Cumber-

land і Scales вперше сформулювали критерії ідеального імплантату, які з плином часу були доповнені й модифіковані, згідно з вимогами сучасної хірургії [11].

Сучасна класифікація ендопротезів запропонована P. Amid в 1997 р. [11] та розроблена на основі структури матеріалу, його біоактивності, стимуляції фібро- та ангиогенезу, спорідненості з оточуючими тканинами і тканинної реакції на них, можливих ускладнень. Згідно з цією класифікацією, виділяють 5 типів ендопротезів.

1-й тип. Повністю макропористі монофіламентні поліпропіленові протези (Лінтекс, Prolen, Atrium, Marlex, Surgipro, Trelex). Даний тип матеріалів викликає активний ангиогенез і виражену реакцію фібробластів і служить каркасом для проростання сполучною тканиною, із формуванням надійного «протезного анастомозу» [9, 34]. Достатня молекулярна проникність дає змогу білкоподібним речовинам проникати в пори, у результаті чого проходить швидка фібринозна фіксація сітки до тканин, що зменшує ризик розвитку сером. При нагноєнні рани немає необхідності у видаленні такого протеза. У літературі описані поодинокі спостереження використання поліпропіленових сіток при корекції грижі Бохдалека в новонароджених [29]. Описано також зміцнення купола діафрагми поліпропіленовою сіткою при вираженому натягу швів [13]. У разі несприятливого наслідку, за даними патологоанатомічної експертизи виявлено, що тканинна реакція на поліпропілен перебігає по типу асептичного запалення і в ряді спостережень закінчується утворенням сероми, а потім нагноєння [6, 16, 21]. При повторних операціях виявлено, що ендопротези скорочуються в розмірах на 30% протягом року, що може бути причиною рецидиву. Ускладнення у вигляді деформації та міграції імплантату зустрічаються в 40–45% спостережень [2, 7, 11, 27].

2-й тип. Повністю мікропористі протези (політетрафторетилен Gore-Tex) із розміром пор менше 10 мікрон. Ці матеріали допускають потрапляння бактерій в пори і виключають проникнення туди макрофагів, тому існує ризик інфікування.

3-й тип. Макропористі протези з мультифіламентними або мікропористими компонентами – політетрафторетилен (ПТФЕ), Surgipro multifilament, Mersilene, Micromesh. Недоліком цієї групи матеріалів являється порівняно легка схильність до інфікування, що пов'язано з присутністю мультифіламентних і мікропористих компонентів, які вкривають бактерії [10, 27, 38]. Надії на унікальні властивості тефлону не виправдалися [30].

4-й тип. Жорсткі макропористі монофіламентні сітчасті протези (Herniamesh) [8] не застосовуються для закриття дефектів діафрагми, оскільки не забезпечують достатньої герметизації плевральної порожнини.

5-й тип. Композитні протези з різними властивостями поверхні (Parietex Composite, Gore-Tex Dualmesh, Europlak) зарекомендували себе найкращим чином. Ці сітки мають дві функціонально різні поверхні: мікропориста поверхня запобігає утворенню фібринозних нашарувань, перешкоджає утворенню злук з органами черевної порожнини, макропориста поверхня ініціює ріст і розвиток фібробластів, неангиогенез [2].

Виділяють також біологічні імплантаційні матеріали. Багаточисельні експериментальні роботи показали, що матеріали на основі колагену поступово заселяються мезенхімальними стовбуровими клітинами та їх похідними, що дає змогу створити в достатній мірі ефективний бар'єр між грудною та черевною порожнинами. Однак процес міграції, проліферації, диференціації та функціональної активності (синтез позаклітинного матриксу

та реорганізація колагенових матеріалів) клітин розтягнутий у часі і часто не відповідає терміну резорбції матеріалу, що призводить до його розривів і рецидиву ПДГ [26]. Одним з таких заплат є Surgisis Gold – це біологічна сітка з гідрофільним неадгезивним покриттям на основі колагену (porcine small intestine submucosa – SIS collagen, Cook Surgical). Матеріал отримують із підслизової оболонки тонкої кишки свиней. Для пластики діафрагми використовують або 4-шаровий або 8-шаровий матеріал товщиною 0,2 і 0,4 см відповідно [26].

Holcomb G. et al. (Дитячий шпиталь Канзас-Сіті, США, 2008 р.) наводять спостереження, в яких використано SIS при первинній пластичі діафрагми у дітей [29]. Унікальними властивостями цього матеріалу, на думку дослідників, є здатність вrostати в навколишні тканини і під дією сил натягу рости разом із тканинами організму. Однак автори доповідають про рецидив ПДГ у 3 з 16 дітей, яким виконано пластику купола діафрагми з використанням SIS. В успіху операції велика роль відводиться фіксації імплантату нерозсмоктуваними окремими вузловими швами. Використання шовного матеріалу, що розсмоктується, призводить до розвитку вторинного дефекту діафрагми і рецидиву ПДГ [24, 29].

Permacol (porcine dermal collagen; Tissue Science Laboratories) являє собою чистий поперечнозв'язаний колаген та еластин, позбавлений клітинних структур. Цей матеріал не володіє антигенними властивостями і викликає мінімальну запальну реакцію [19]. Колагенові волокна є каркасом для проростання тканинами і васкуляризації [35]. Завдяки поперечним зв'язкам він стійкий до тканинних і бактеріальних ферментів, унаслідок чого не розсмоктується з часом, не викликає злук при контакті з органами, не деформується в тканинах і забезпечує постійну міцність м'яких тканин. Permacol не стимулює нагноєння і може встановлюватися на тлі контрольованої інфекції або при високому ризику хірургічної інфекції. Експериментальні роботи, присвячені порівнянню властивостей Permacol, алодерми, синтетичної сітки, показали, що Permacol сприяє колонізації мезотелієм поверхні, забезпечує значне зниження ризику злукоутворення порівняно із синтетичним матеріалом [20, 36]. У разі відторгнення синтетичного матеріалу і при виникненні рецидиву ПДГ, після пластики діафрагми виникає необхідність повторної імплантації біологічного імплантату або використання власного м'язового клаптя на ніжці [32].

Хірурги Оксфордського університету описують таке клінічне спостереження. Дитині у віці 17 днів виконано пластику лівого купола діафрагми матеріалом Dualmesh Gore-Tex. При повторній операції з приводу шлунково-стравохідного рефлюксу в неї виявлено рецидив ПДГ. Дефект діафрагми був закритий біологічною сіткою Surgisis Gold. Через 2 роки в ділянці імплантації виявлено абсцес, що потребувало виконання чергової операції і видалення ендопротезу. В іншому спостереженні, при первинній пластичі діафрагми, використано Permacol. Рецидив у дитини виявлено через 4 міс., разом із цим імплантат був фібрознозмінений з кальцифікуванням. Дефект діафрагми був закритий за допомогою сітки Dualmesh Gore-Tex. Через 3 роки дитину знову прооперовано у зв'язку з розвитком запальної реакції в ділянці імплантації. Наявні ендопротези заміщено біологічною сіткою Surgisis Gold [18].

Незважаючи на результати експериментальних робіт, на практиці основним ускладненням при застосуванні біологічних імплантатів, на думку більшості авторів, є інфікування, запалення м'яких тканин у ділянці імплантату [5, 25, 28]. Імовірно, що це обумовлено не тільки вла-

стивостями матеріалу, але й особливостями імунної системи реципієнтів, а також консервативної терапії в післяопераційному періоді [38]. Тому ідеального синтетичного матеріалу для пластики ПДГ не існує. У літературі наведено клінічні вибірки застосування заплат різних розмірів і різного складу, але не можна забезпечити надійну доказову базу, на основі якої можна обирати матеріали для заплат або підходи до хірургічної корекції ПДГ з урахуванням віддалених результатів. Спірним залишається не тільки вибір імплантаційного матеріалу, але й вибір методу його постановки. В даний час пошук ідеального матеріалу для аллопластики діафрагми та ідеальний спосіб пластики діафрагми у новонароджених та пацієнтів інших вікових груп триває.

Останніми роками все частіше з'являються публікації, присвячені використанню торакоскопічної корекції ПДГ. Це обумовлено накопиченням досвіду ендоскопічних операцій та розвитком ендоскопічних технологій і є перспективним напрямком розвитку хірургії в дітей. Але незважаючи на те, що торакоскопічні втручання мають значущі функціональні та косметичні переваги, а також є менш травматичними, наявність існуючих літературних даних свідчать про вищий відсоток ризику розвитку рецидивів саме при них.

Так, у дослідженні, проведеному на кафедрі дитячої хірургії медичного факультету Університету Еге (Ізмір, Туреччина), встановлено, що з 14 дітей, яким виконано торакоскопічну корекцію лівобічної несправжньої ПДГ з 2006 по 2010 рр., у п'яти (35,7%) виявлено рецидив, порівняно з однією із 12 у групі після лапаротомії. При цьому не знайдено статистично достовірних відмінностей між групами рецидивних і безрецидивних ПДГ за такими параметрами, як антенатальний діагноз, пізній діагноз, супутня патологія, необхідність ШВЛ, передопераційний індекс оксигенації, правобічний дефект, наявність гризювого мішку, видалення мішку, ребернофіксуєчі шви, середня тривалість операції [31].

Дослідники з кафедри дитячої хірургії ГБОУ ВПО РНІМУ Мінздравсоцразвитку РФ, при дитячій міській клінічній лікарні № 13 імені Н.Ф. Філатова, проводять

дані порівняльного аналізу лікування новонароджених з ПДГ після пластики діафрагми відкритим та ендоскопічними методами. У період 2000–2011 р. прооперовано 82 новонароджених із ПДГ, яких поділено на 2 групи. 1-шу групу склали 39 (47,6%) дітей з ПДГ, оперованих відкритим способом, 2-гу — 43 (52,4%) новонароджені, оперовані торакоскопічно. Рецидив ПДГ виник у 9 (11%) дітей віком 6,1±3,7 міс. (від 12 днів до 1 року). У ранньому післяопераційному періоді в 1-й групі рецидив справжньої ПДГ виявлено на 25-ту добу після операції, у зв'язку з чим виконано повторну гофруючу пластику діафрагми, рецидив несправжньої ДГ закінчився летально. У 2-й групі рецидив несправжньої ДГ виявлено у 2 випадках на 12 та 14-ту післяопераційну добу, який характеризувався наростанням дихальної недостатності (плевральний дренаж був вже видалений і діти екстубовані). Корекцію рецидиву в одному випадку здійснено торакоскопічно, в іншому — лапароскопічно. При цьому слід відмітити, що розрив діафрагми пройшов у передньолатеральному куті, де торакоскопічні маніпуляції інструментами вкрай утруднені. У пізньому післяопераційному періоді, при контрольному обстеженні, у 2 (2,3%) дітей через 2 і 3 міс. відповідно після пластики діафрагми синтетичним матеріалом з'явилася гранульома по боковій поверхні грудної клітки, на місці фіксації імплантату навколо ребра (в місці накладення наскрізного шва). Обом дітям проведено видалення гранульоми, видалення лігатури, проте запальний процес зберігався, що стало показанням до оперативного втручання. З метою ревізії виконано торакотомію і виявлено, що дном норцевого каналу є синтетичний імплантат. Останній був вільно видалений з грудної порожнини. Макроскопічно змін синтетичного матеріалу не виявлено.

Досвід нашої клініки стверджує, що навіть великі дефекти діафрагми при ПДГ можна закривати місцевими тканинами без використання імплантатів [4].

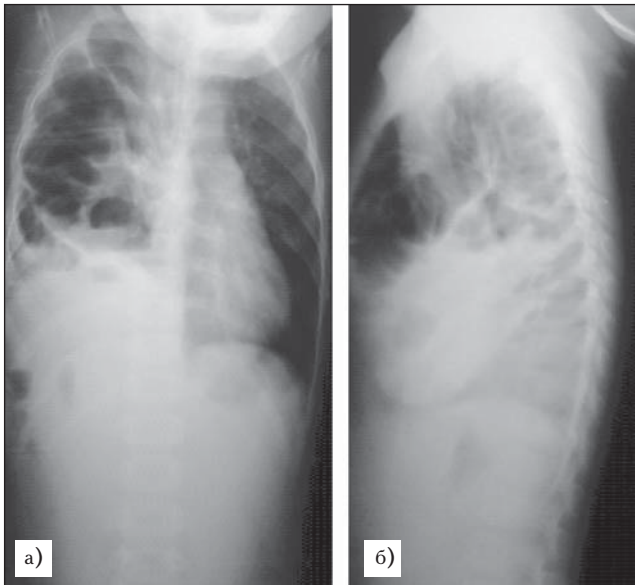
У відділенні хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей ДУ «ІПАГ НАМН України» з 1987 р. по даний час прооперовано 59 новонароджених із ПДГ. У жодному з цих випадків рецидиву ПДГ не було. Проте

Таблиця

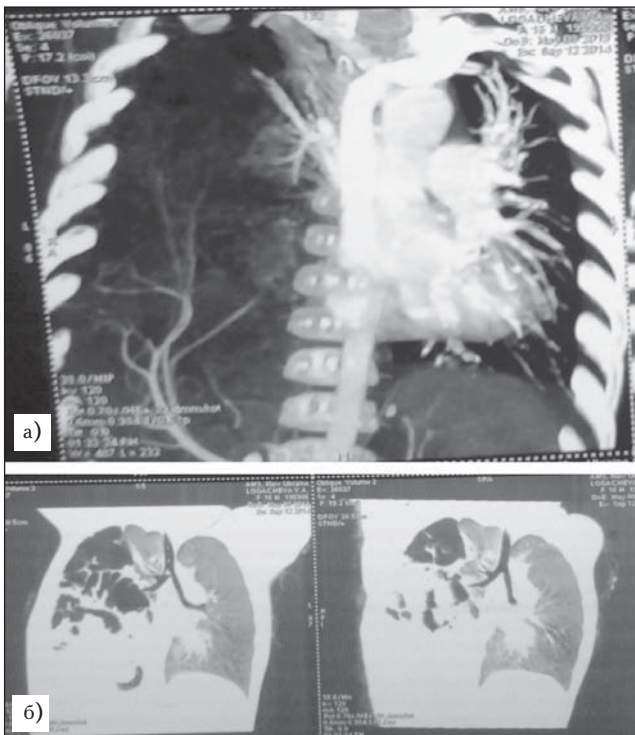
Пацієнти з рецидивами природжених діафрагмальних гриж

№	Вік	Стать	Діагноз	Операція після народження	Час виявлення рецидиву ПДГ	Метод хірургічної корекції рецидиву	Результат
1.	1 рік 4 міс.	Д.	Рецидив правобічної несправжньої ПДГ. Гіпоплазія легень	Формування правого купола діафрагми із застосування заплати (в першу добу життя)	Через 5 міс.	Ушивання дефекту діафрагми, пневмоліз	Одужання
2.	5 міс.	Х.	Рецидив правобічної справжньої ПДГ. Ателектаз середньої та нижньої частки правої легені	Пластика діафрагми за допомогою синтетичної заплати (3-тя доба життя)	Через 4 міс.	Пластика правого купола діафрагми місцевими тканинами	Одужання
3.	2 міс.	Д.	Рецидив лівобічної несправжньої ПДГ	Ушивання центрального дефекту діафрагми (в 1-шу добу життя)	Через 2 міс.	Пластика лівого купола діафрагми місцевими тканинами	Одужання
4.	5,5 міс.	Д.	Рецидив лівобічної несправжньої ПДГ	Ушивання дефекту діафрагми (5-та доба життя)	Через 5 міс.	Пластика лівого купола діафрагми місцевими тканинами	Одужання
5.	3 рік	Х.	Рецидив правобічної несправжньої ПДГ. Хронічний бронхіт	Формування правого купола діафрагми із застосування синтетичного (ПВХ) матеріалу (у 2-місячному віці)	Через 1 рік	Пластика правого купола діафрагми місцевими тканинами	Одужання





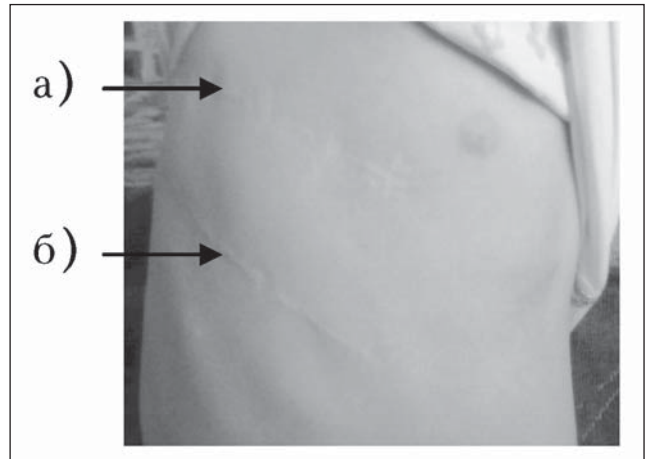
**Рис. 1.** Оглядові рентгенографії органів грудної клітки та черевної порожнини рецидивної природженої діафрагмальної грижі в прямій (а) та боковій (б) проєкціях дитини Л., 5 міс.



**Рис. 2.** Комп'ютерні томограми рецидивної природженої діафрагмальної грижі в дитини Л., 5 міс.

протягом цього часу ми маємо досвід лікування 5 дітей з рецидивами ПДГ, які первинно прооперовані в обласних дитячих медичних закладах, за місцем проживання, у ранньому неонатальному періоді (таблиця).

Локалізація дефекту діафрагми в трьох дітей була правобічною (в однієї — несправжня ПДГ, у двох — справжня ПДГ) та у двох дітей — лівобічною. Середній період рецидивування становив 1,13 року (від 2 міс. до 3 років). У двох випадках при первинній корекції правобічної діафрагмальної грижі застосовано синтетичний матеріал типу поліхлорвінілової сітки для закриття дефекту, оскільки інтраопераційні дані розцінені як відсутність



**Рис. 3.** Рубці після перенесених торакотомій. а) торакотомія в IV міжребер'ї; б) торакотомія в VII міжребер'ї в дитини Л., 5 міс.

куполу діафрагми. В інших трьох випадках проведено пластику місцевими тканинами. Усі діти госпіталізовані з ознаками вираженої дихальної недостатності або частими рецидивними бронхітами та пневмоніями. Після проведення дообстежень — усі прооперовані. Хірургічним доступом в усіх випадках була торакотомія у VII міжребер'ї. При інтраопераційній ревізії виявлено наступне. У двох випадках правобічної ПДГ, в яких застосовувався синтетичний матеріал (в одному — ПХВ сітка, в іншому — частина судинного протезу), виявлено виражений злуковий процес між вісцеральною і парієтальною плеврою, нижньою частиною правої легені, з її ателектазом, із діафрагмальною поверхнею печінки (сітка була інтимно спаяна з тканиною печінки), а також із підлягаючими петлями кишечника з боку черевної порожнини (рис. 1, 2).

Після ретельного роз'єднання злук, видалення ПХВ сітки та низведення гризового вмісту в черевну порожнину встановлено, що купол діафрагми з наскрізним дефектом знаходився значно нижче печінки, з м'язовими валиками достатніми для пластики власними тканинами. Інтраопераційні дані свідчать про неповну ревізію гризових воріт під час першої операції, відсутність пошуку можливих елементів діафрагми та, як наслідок, невірної обраної хірургічної тактики. При цьому гризовий вміст, а саме печінка, просто був вкритий синтетичним матеріалом, який фіксувався до оточуючих тканин значно вище діафрагми. Хірургічний доступ використаний при першій операції, шляхом торакотомії в IV міжребер'ї, не давав можливості повноцінної ревізії правобічної ПДГ і її корекції. При повторній операції, після виділення м'язових елементів діафрагми, проведено її пластику власними тканинами, з накладанням П-подібних швів, нерозсмоктуючим шовним матеріалом (шовк 2/0), без натягу, з фіксацією вузловими швами за підлягаюче ребро (рис. 3).

В іншому випадку рецидивної правобічної ПДГ виявлено гризовий мішок, представлений гіоплазованими м'язовими елементами діафрагми, з вираженим злуковим процесом між ним і стінками грудної клітки. При цьому по медіальній поверхні гризового мішка виявлено хороший м'язовий валик, який при першій операції не був диференційований та підшитий до груднини в ділянці V–VI ребер. Медіальний м'язовий валик відокремлено від грудної стінки виділено гризовий мішок та занурено гризовий вміст у черевну порожнину. Проведено пластику купола грудо-черевної перетинки дублікатурою із гіоплазованої діафрагми, з підшиванням її П-подібними

швами по задньобочковій поверхні за VIII та IX ребра. По передньомедіальному краю дублікатура діафрагми укріплена м'язовою частиною збереженої діафрагми шириною до 4 см. У задньому плевро-костальному синусі дефект ушито сформованою м'язовою частиною діафрагми.

При корекції двох рецидивних лівобічних ПДГ в одному випадку виявлено гризовий вміст (шлунок та великий чепець), вкритий очеревиною, та гризові ворота 5х3 см, краями яких були м'язові валики діафрагми. Останні виділені, проведено занурення гризового вмісту в черевну порожнину та ушивання дефекту П-подібними швами без натягу тканин. В іншому випадку, при ревізії, в центральній частині діафрагми виявлено гризовий мішок, представлений витонченою безм'язовою її частиною. Також у передньомедіальному відділі виявлено два наскрізні дефекти розмірами 2х2 см і 1х1,5 см, через які в черевну порожнину був переміщений фіксований злуками великий чепець. Після виділення усіх елементів гризового комплексу та роз'єднання злук стінки гризового мішка частково висічені, а дефект діафрагми ушито наглухо П-подібними швами, причому два з них — з фіксацією за ребро. Усі прооперовані діти виписані з клініки в задовільному стані з одужанням. При наступних контрольних оглядах протягом 1–8 років даних про повторне рецидивування не виявлено. Психофізичний розвиток цих 5 оперованих дітей відповідає їх віку. Ефект від повторної хірургічної корекції рецидивних ПДГ добрий.

## Висновки

За даними світової літератури, ідеального синтетичного матеріалу для пластики ПДГ дотепер не існує. На практиці, основним ускладненням при застосуванні біологічних імплантатів є інфікування та запалення м'яких тканин у ділянці імплантату. В літературі наводяться клінічні вибірки застосування заплат різних розмірів і різного складу, але не можна забезпечити надійну доказову базу, на основі якої можна обирати заплатні матеріали або підходи до хірургічної корекції ПДГ з урахуванням віддалених результатів. Спірним залишається не тільки вибір імплантаційного матеріалу, але й методи його постановки.

Торакоскопічна корекція ПДГ є перспективним напрямком розвитку хірургії у дітей. Але незважаючи на те, що торакоскопічні втручання мають значно кращий косметичний результат і зменшують тривалість післяопераційного перебігу, наявність існуючих літературних даних свідчить про більш вищий відсоток ризику розвитку рецидивів саме при ній.

З огляду на власний досвід можна стверджувати, що пластика діафрагми в більшості випадків може виконуватися власними тканинами. У разі вираженого дефекту або аплазії купола діафрагми хірургічна корекція ПДГ проводиться з використанням м'язового клаптя з передньої черевної стінки на ніжці за власною оригінальною методикою [4].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Жебровский В.В. Опыт реконструктивных операций при послеоперационных вентральных грыжах с применением аутопластических и протезирующих методов / В.В. Жебровский, Ф.Н. Ильченко, М.С. Салах Ахмед // Вестник герниологии. — 2004. — С. 46—52.
2. Клише У. Сморщивание полипропиленовых сеток после имплантации (экспериментальное исследование) / У. Клише, И. Конце, М. Ануров // Актуальные вопросы герниологии : материалы конференции. — Москва, 2002. — С. 21.
3. Особливості клінічних проявів та діагностики пізно виявлених природжених хибних діафрагмальних гриж у дітей / О.К. Слепов, В.П. Сорока, Є.О. Слепов, О.П. Пономаренко // Перинатология и педиатрия. — 2014. — № 2 (58). — С. 30—33.
4. Пат. України на корисну модель № 99619 А61В 17/56 (2006.01) Спосіб комбінованої пластики діафрагми при її великих наскрізних природжених дефектах / О.К. Слепов, О.П. Пономаренко, М.О. Талько [та ін.] ; Заяв. 20.01.2015; Опубл. 10.06.2015; Бюл. № 11.
5. Синтетические материалы в хирургии тазового дна / В.И. Краснопольский, А.А. Попов, С.Н. Буянова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 36—38.
6. Современные технологии и возможности реконструктивно—восстановительной и эстетической хирургии : материалы 1-й международной конференции / под ред. проф. В.Д. Федорова, проф. А.А. Адамяна. — Москва, 2008. — С. 20—21.
7. Сурков Н.А. Экспериментальные и клинические результаты использования сетчатого эндопротеза ВИПРО / Н.А. Сурков // Актуальные вопросы герниологии : материалы конференции. — Москва, 2002. — С. 78—80.
8. Тихонова О.А. Сравнение полипропиленового имплантата фирм «Линтекс» и «Ethicon» при пластике послеоперационных грыж живота / О.А. Тихонова // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : материалы 4-й международной конференции. — Москва, 2001. — С. 290—293.
9. Треушников В.М. Основные принципы создания биосовместимых имплантатов / В.М. Треушников // Нижегородские ведомости медицины. — 2007. — № 6. — С. 46—55.
10. Федоров В.Д. Лечение больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / В.Д. Федоров, А.А. Адамян, Б.Ш. Гогия // Хирургия. — 2000. — № 1. — С. 11—14.
11. Федоров И.В. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция / И.В. Федоров, А.Н. Чугунов // Герниология. — 2004. — № 2. — С. 45—53.
12. Хасянзянов А.К. Опыт лечения врожденных диафрагмальных грыж у детей / А.К. Хасянзянов, М.А. Барская, А.В. Вавилов // Актуальные проблемы детской хирургии: сб. науч. тр. — Саратов, 2002. — С. 175—177.
13. Шебушев Н.Г. Пластика дефектов брюшной стенки полипропиленовой сеткой / Н.Г. Шебушев, М.Ю. Бредихин, С.П. Евтушенко // Герниология. — 2004. — № 3. — С. 55.
14. A multivariate model for predicting recurrence in congenital diaphragmatic hernia / Jason C. Fisher, Mary Jo Haley, Alejandro Ruiz-Elizalde [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2009. — June, Vol. 44 (6). — P. 1173—1180. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.043.
15. Abdominal complications related to type of repair for congenital diaphragmatic hernia / S.D. St Peter, P.A. Valusek, K. Tsao [et al.] // Surg. Res. — 2007. — Vol. 140 (2). — P. 234—236.
16. Amid P.K. Inguinal and femoral her-nioplasty utilizing polypropylene patch and plug / P.K. Amid, A.G. Shulman, I.L. Lichtenstein // Ann. Ital. Chir. — 1993. — Vol. 44. — P. 119—125.
17. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia / C.D. Downard, T. Jaksic, J.J. Garza [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2003. — Vol. 38. — P. 729—732.
18. Basil Bekdash Recurrent late complications following congenital diaphragmatic hernia repair with prosthetic patches: a case series / Basil Bekdash, Baljit Singh, Kokila Lakhoo // J. of Medical Case Reports. — 2009. — Vol. 3. — P. 7237.
19. Catena F. Use of porcine dermal collagen graft (Permacol) for hernia repair in contaminated fields. Hernia / F. Catena, L. Ansaloni, F. Gazzotti // J. Pediatr. Surg. — 2007. — Vol. 11 (1). — P. 57—60.
20. Clark H.C. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: A report from the congenital diaphragmatic hernia study group / H.C. Clark, W.D. Hardin, R.B. Hirschl // J. Pediatr. Surg. — 1998. — Vol. 33. — P. 1004—1009.
21. Congenital diaphragmatic hernia — a tale of two cities: the Toronto experience / K. Azarow, A. Messineo, R. Pearl [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 1997. — Vol. 32. — P. 395—400.

22. Congenital diaphragmatic hernia: a tale of two cities — the Boston experience / J.M. Wilson, D.P. Lund, C.W. Lillehei, [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 1997. — Vol. 32 (3). — P. 401—405.
23. Cortes R. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences / R. Cortes, R. Keller, T. Townsend // *J. Pediatr. Surg.* — 2005. — Vol. 40. — P. 36—45.
24. Dent L. Evaluation of an infection-resistant silver-chlorhexidine-impregnated FIFE soft tissue patch / L. Dent, S. Modak, I. Sampath // *Surg. Forum.* — 1992. — T. XLIII. — P. 70.
25. Durdeti J.G. Dacron mesh in ventral and inguinal hernias / J.G. Durdeti, L.B. Pemberton // *Am. Surgeon.* — 1974. — Vol. 40. — P. 662.
26. Evaluation of small intestine submucosa and acellular dermis as diaphragmatic prostheses / L. Dalla Vecchia, S. Engum, B. Kogon [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34. — P. 67—71.
27. Fuchs J.R. Diaphragmatic reconstruction with autologous tendon engineered from mesenchymal amniocytes / J.R. Fuchs, A. Kaviani, J.T. Oh // *J. Pediatr. Surg.* — 2004. — Vol. 39 (6). — P. 834.
28. Gaertner W.B. Experimental evaluation of four biologic prostheses for ventral hernia repair / W.B. Gaertner, M.E. Bonsack, J.P. Delaney // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11 (10). — P. 75—85.
29. George W. Holcomb. Laparoscopic patch repair of diaphragmatic hernias with Surgisis / George W. Holcomb, Daniel J. Ostlie, Kelly A. Miller // *J. Pediatr. Surg.* — 2008. — Vol. 32 (2). — P. 425—428.
30. Gillion J.F. Begin. Expanded polytetrafluoroethylene patches used in the intraperitoneal or extraperitoneal position for repair of incisional hernias of the anterolateral abdominal wall / J.F. Gillion // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174. — P. 16.
31. High recurrence rate in thoracoscopic repair of Bochdalek type congenital diaphragmatic hernia / Sibel Tiryaki, Gorkem Bulut, Hakk Ata Erdener, Coskun Ozcan // *Turk Gogus Kalp Dama.* — 2014. — Vol. 22 (3). — P. 596—600.
32. Hoffman W. Reversed latissimus dorsi muscle flap for repair of recurrent congenital diaphragmatic hernia / W. Hoffman, H. Lee, C.D. Yingling // *J. Pediatr. Surg.* — 2003. — Vol. 38. — P. 296—300.
33. Lally K.P. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia / K.P. Lally, W. Engle // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 121 (3). — P. 627—632.
34. Langenbach M.R. Comparison of biomaterials in the early postoperative period / M.R. Langenbach, J. Schmidt, H. Zirngibl // *Surg. Endosc.* — 2003. — Vol. 17 (7). — P. 1105—1109.
35. Macleod T.M. Histological evaluation of Permacol as a subcutaneous implant over a 20-week period in the rat model / T.M. Macleod, G. Williams, R. Sanders // *J. Plast. Surg.* — 2005. — Vol. 58. — P. 518—532.
36. Mitchell I.C. Permacol: a potential biologic patch alternative in congenital diaphragmatic hernia repair / I.C. Mitchell, N.M. Garcia, R. Barber // *J. Pediatr. Surg.* — 2008. — Vol. 43 (12). — P. 2161—2164.
37. Muratore C.S. Congenital diaphragmatic hernia: where are we and where do we go from here? / C.S. Muratore, J.M. Wilson // *Semin. Perinatol.* — 2000. — Vol. 24 (6). — P. 418—428.
38. Owen T.J. Calcification potential of small intestinal submucosa in a rat subcutaneous model / T.J. Owen, G.C. Lantz, M.C. Hiles // *J. Surg. Res.* — 1997. — Vol. 71. — P. 179—186.
39. Postdischarge Follow-up of Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 121 (627). — P. 2007—3282.
40. Survival of patients with congenital diaphragmatic hernia during the ECMO era: an 11-year experience / N. Ssemakula, D.L. Stewart, L.J. Goldsmith [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 1997. — Vol. 32 (12). — P. 1683—1689.

### Рецидивные врожденные диафрагмальные грыжи: причины и возможные факторы риска, методы повторной хирургической коррекции (обзор литературы и собственные наблюдения)

А.К. Слепов, А.П. Пономаренко, О.Г. Шипот, М.О. Талько

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

Представлен обзор литературы и собственный опыт клиники в лечении рецидивных врожденных диафрагмальных грыж у детей. Изучены основные факторы риска, в том числе использования различных типов заплат, которые влияют на рецидив врожденной диафрагмальной грыжи. Приведены клинические случаи рецидивов диафрагмальных грыж у детей, лечившихся в отделении хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Определены основные причины рецидива этого порока.

**Ключевые слова:** дети, диафрагмальная грыжа, рецидив, заплата, пластика диафрагмы.

### Recurrent congenital diaphragmatic hernia: causes and possible risk factors, methods of re-surgical correction (literature review and own observations)

О.К. Слепов, О.П. Пономаренко, О.Г. Шипот, М.О. Талько

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

A review of the literature and own clinical experience in the treatment of recurrent congenital diaphragmatic hernia in children was presented. Was studied the main risk factors including the use of various types of patches that affect the recurrence of congenital diaphragmatic hernia. The paper presents clinical cases of recurrence diaphragmatic hernia in children who were treated in the department of surgical correction of congenital malformations in children SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine». The main causes of recurrence of congenital diaphragmatic hernia were defined.

**Key words:** children, diaphragmatic hernia, recurrence, patch, plastic diaphragm.

### Сведения об авторах:

**Слепов Алексей Константинович** — засл. врач Украины, д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Пonomаренко Алексей Петрович** — к.мед.н., н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Шипот О.Г.** — врач клинический ординатор отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Талько М.О.** — аспирант каф. детской хирургии НАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицка, 10; тел. (044) 205-49-46.

Статья поступила в редакцию 22.02.2016 г.



УДК 615.036.8-002-053.2

В.М. Дудник, О.В. Булаченко, Ю.В. Вижга

## Сучасні аспекти етіології та патогенезу вторинної міопатії у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом. Огляд літератури

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):118-121;doi 10.15574/PP.2016.65.118

У роботі наведено узагальнені сучасні відомості про частоту та поширеність вторинної міопатії серед пацієнтів із ревматологічною патологією, зокрема, ювенільним ревматоїдним артритом. Проаналізовано етіопатогенетичні аспекти процесів, узагальнені пускові механізми формування м'язового пошкодження, а також шляхи його розвитку. Наведено переконливі дані на користь полівалентного впливу запальної активності, преморбідної неповноцінності м'язових структур у формуванні вторинної міопатії.

**Ключові слова:** вторинна міопатія, ювенільний ревматоїдний артрит.

Синдром вторинної міопатії (ВМ) є дуже поширеною патологією в загальній лікарській практиці зі значною тенденцією до зростання. Він становить 30–60% усіх хронічних больових синдромів та супроводжує більшість ревматологічної патології. За сучасними даними, рівень поширеності ВМ складає 2–4% у загальній популяції, 5–10% — у практиці лікаря загальної практики — сімейного лікаря та понад 25% — у ревматологічній патології. Найбільш поширеною ревматологічною патологією дитячого віку залишається ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА). Його частота різнилась по регіонах світу, а поширеність у популяції коливається у межах від 3,5 до 86,5 випадку на 100 тис. дитячого населення. За статистичними даними, в Україні налічується понад 3000 дітей, хворих на ЮРА (0,4 на 1000 дитячого населення). Захворюваність на ЮРА становить від 2 до 16 осіб на 10 тис. дитячого населення у віці до 16 років. Ювенільний ревматоїдний артрит може розпочинатись і в ранньому дитячому віці, однак особливо критичні показники поширеності спостерігаються в підлітковому періоді. Це підтверджує зростання частоти захворюваності на ЮРА в даному віковому періоді порівняно з дітьми віком до 12 років. Ювенільний ревматоїдний артрит посідає третє місце в структурі інвалідності молодих осіб працездатного віку. Близько 30–50% хворих втрачають працездатність після трьох-п'яти років хвороби. Незважаючи на активну терапію, до 25 років життя у 30% пацієнтів, які захворіли на ЮРА в ранньому віці, активність процесу зберігається. У 48% пацієнтів тяжка інвалідність розвивається протягом перших 10 років після початку захворювання [4,6].

У репрезентативних клінічних дослідженнях частота ВМ при ЮРА в дорослих у США становить 53%, у Данії — у 36,8% чоловіків і 64,7% жінок. У США до 1/3 усіх звернень до ревматолога пов'язані з проявами ВМ різної інтенсивності. За даними клінічного дослідження, проведеного в Нідерландах, поширеність ВМ дорівнює 157 на 100 тис. населення, серед яких 87% жінок [2, 9, 11].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що серед пацієнтів із ВМ переважають жінки (до 90%) віком 17–45 років, що обумовлено підвищеною частотою виявлення активних міофасціальних точок із віком. Водночас, встановлено, що міофасціальні точки являються основним джерелом болю в скелетній мускулатурі у дітей. За сучасними даними, поширеність ВМ у дітей становить до 67% усіх звернень до дитячого ревматолога. За даними окремих досліджень, 75 пацієнтів при огляді педіатром скаржаться на м'язовий біль; спостерігається тенденція до зростання кількості звернень дітей з ознаками ВМ. Вважається, що 45% пацієнтів дитячого ревматолога мають клінічні прояви ВМ, яка являється спільною проблемою

педіатрів і ревматологів, у зв'язку з помилковою діагностикою інших захворювань та необґрунтованою терапією, що може носити невиправдано агресивний характер. Так, епідеміологічні дані свідчать про високу частоту ВМ у дітей з ревматологічною патологією, що прирівнюється до показників у дорослих [2, 5].

До сьогодні питання етіології та патогенезу ВМ не розкриті в повному обсязі. Існує дві актуальні теорії патогенезу ВМ при ревматологічній патології, зокрема ЮРА. Перша полягає в порушенні центральних механізмів сприйняття болю, якісної зміни ниццепції, центральної сенситизації; а друга — у первинному виникненні локального больового вогнища в м'язі з наступною генералізацією процесу. На сучасному етапі вивчення ВМ адекватною є інтеграція обох теорій в єдину ланку патогенезу, в контексті формування проявів патологічного процесу на формі основного захворювання, зокрема ЮРА. Вважається, що ВМ виникає унаслідок локального м'язового пошкодження, гострого чи хронічного перенапруження, стиснення чи охолодження м'язів, що призводить до перевантаження скорочувальних елементів, локального м'язового спазму з наступним вивільненням кальцію та розвитку гіпоксії. На цьому фоні виникають постійні скорочення уражених міофібрил, активація закінчень С-волокон і клінічний прояв процесу у вигляді больового синдрому. Вивільнення вазонейроактивних алогенних субстанцій (серотоніну, гістаміну, простагландинів тощо) підтримує розвиток больового синдрому, посилюючи локальний набряк, ішемію та гіпоксію, іонні порушення в міозитах і призводить до зниження вмісту АТФ. Травма, інтенсивні та тривалі фізичні навантаження, а найчастіше — запалення, призводять до активації та сенсibiлізації (ішемічної та запальної) м'язових і сухожильних ноцицепторів у зв'язку з підвищенням вмісту тканинного брадикініну та серотоніну, що й пояснює появу м'язового болю. Порушення функції м'язів можуть виникати на різних рівнях: при пошкодженні окремих м'язових елементів чи їх ділянок, на рівні нервово-м'язової передачі, на мембранному та субклітинному рівні, тобто на етапі змін клітинного ядра. Актуальними є останні дослідження на рівні клітинного ядра, особливо вивчення ролі транскрипційних факторів у патогенезі формування проявів ВМ, стимульованої тривалим запальним процесом. Транскрипційний ядерний фактор (NF)-κB представляє родину транскрипційних факторів, які відіграють ключову роль у патогенезі ЮРА, оскільки регулює велику кількість генів, що беруть участь у формуванні імунної та запальної реакції. Особливо актуальними є дослідження транскрипційного фактора NF-κB у розвитку запальної відповіді при ЮРА. Так, у випадку ЮРА фібробласти продукують інтерлейкін-6, що призводить до активації



p50 та p65 субодиниць NF- $\kappa$ B, тоді як тромбін стимулює ендотеліоцити до синтезу ICAM-1 через активацію p65. Генетодимери p50 та p65 виявляються втягненими в інтерлейкін-1 та TNF-залежну стимуляцію моноцитарних запальних генів. Попередні дослідження вказують на те, що в синовіальній тканині хворих на ЮРА кількість клітин, що експресують NF- $\kappa$ B на межі хряща з паннусом, значно вища, ніж в інших ділянках. NF- $\kappa$ B відіграє вагомую роль в остеокластогенезі та втраті кісткової тканини, індукованої запаленням [3, 5, 10, 12].

Зазвичай при патологічних станах у м'язовій системі слід зважати на порушення обміну речовин, передусім ферментної системи регенерації макроергів — АТФ та фосфокреатину, а також і на зміни самого скоротливого білкового субстрату вродженого чи набутого характеру. Так, найчастіше ВМ виникають унаслідок розвитку дистрофічно-склеротичних змін у міофібрилах м'язового волокна через тривалий вплив на м'яз патологічного процесу, зокрема запалення. Навіть гіпермобільність суглобів являється тригерним чинником для травмування м'яких тканин із формуванням класичної запальної відповіді та формуванням клінічних проявів ВМ. Практично будь-яке втягнення в патологічний процес внутрішніх органів може супроводжуватись появою ознак ВМ в якості больової іррадіації та захисного напруження скелетної мускулатури. При цьому міофасціальні точки активуються через вегетативні волокна, а активні міофасціальні точки, своєю чергою, можуть викликати порушення функції внутрішніх органів, формуючи при цьому порочне коло [12]. Така закономірність особливо актуальна в дітей із суглобово-вісцеральною формою ЮРА, в яких наростання явищ ураження внутрішніх органів спостерігається не на початку, а в динаміці захворювання. Водночас, прояви ВМ у вигляді болісних м'язових ущільнень являються симптомом рефлекторної відповіді на патологічні сигнали від хребта, суглобів, внутрішніх органів. Запропонована теорія «ворітного контролю», що пояснює механізм виникнення ВМ ефектом сумації больових імпульсів різної інтенсивності від м'язових точок і уражених внутрішніх органів та суглобів на рівні задніх рогів спинного мозку, що призводить до виникнення чи посилення болю в обох ділянках [7, 8].

Активно проводиться пошук імунних порушень у дітей з проявами ВМ при ЮРА. Так, встановлено зниження функціональної активності Т-хелперів, -супресорів та -кіллерів при збільшенні їх кількості при ВМ у дітей з ЮРА. Доведено, що зміни складу ізоформ скоротливих та регуляторних білків м'язової тканини супроводжуються утворенням аутоантігенів у тригерних зонах, а також активністю сукцинатдегідрогенази та аденозинтрифосфатази. Після проведення біопсії м'язів у зоні ураження ВМ при ЮРА за допомогою методу імуноферментного аналізу та напівтонких середовищ були виявлені достовірно вищі концентрації IgG у стінках судин, підвищення реактивності колагену III та кількості макрофагів порівняно з результатами дітей з ЮРА без ознак ВМ. Проведення магнітно-резонансної томографії дало змогу виявити в пацієнтів з ознаками ВМ метаболічні розлади в м'язах, а саме, зниження вмісту фосфокреатиніну, АТФ, співвідношення фосфокреатиніну/неорганічний фосфат [3, 9].

У пацієнтів з ЮРА та проявами ВМ визначається зниження рівня міоглобіну, креатинфосфокінази, кортизолу, адреналіну та норепінефрину. Вважається, що рівень міоглобіну в плазмі пацієнтів із проявами ВМ при ЮРА корелює з виразністю м'язового напруження та болю.

До 50% пацієнтів із проявами ВМ мають виражений дефіцит вітамінів, зокрема В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С та фолієвої кислоти, мікроелементів — кальцію, калію, заліза та магнію. У частини пацієнтів при ЮРА з ознаками ВМ спостерігається стійке підвищення вмісту простагландину E<sub>2</sub>, гіперпіруватемія, зміни вмісту транскаталази та проколагенових амінотермінальних пептидів і значне зниження вмісту соматомедину С — основного медіатора анаболічної дії гормону росту, що впливає на м'язовий гомеостаз. Також має місце зниження вмісту метаболітів колагену в крові та сечі пацієнтів із ВМ та відкладання його навколо термінальних нервових закінчень у вигляді окремих скупчень [8, 11].

При радіометричних дослідженнях виявляється підвищення вмісту гіалуронової кислоти в сироватці крові хворих з ознаками ВМ при ЮРА порівняно з контрольною групою практично здорових дітей. У пацієнтів з ознаками ВМ визначається підвищений вміст глікозаміногліканів і високий титр антитіл до сульфатованих глікозаміногліканів. Так, припускають, що при ВМ відбувається дезорганізація гепаринвмісних протеогліканових комплексів клітинних мембран. Встановлено, що в пацієнтів із ВМ вже на початкових етапах процесу визначається підвищення вмісту пірувату та 3–5-ї фракції ізоферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ), зниження вмісту лактату та 1–2-ї фракції ЛДГ у сироватці крові, а в м'язах — підвищення активності альдолази, 1–2-ї фракції ізоферментів ЛДГ і зниження активності 4 та 5-ї фракції ЛДГ [6, 8, 11].

Окремі дослідження вказують на значення анатомо-фізіологічних особливостей м'язової тканини в походженні ВМ. Так, у поверхневих шарах усіх скелетних м'язів відмічається слабо виражена судинна сітка, що при перевантаженні м'яза чи його подразненні за рахунок хронічного запалення приводить до розвитку дистрофічних процесів саме у цих волокнах за рахунок недостатнього кровопостачання. Контрактури виникають первинно в «повільних» аеробних міофібрилах унаслідок порушення мікроциркуляції та наростання гіпоксії [7, 9].

У походженні ВМ у дитячому віці велике значення має інтенсивний ріст дитини, маса м'язової тканини якої збільшується у 37 разів. Вважається, що тригерні зони виникають саме в період інтенсивного росту організму внаслідок напруження та розтягнення елементів скелетно-м'язової системи. Також вчені засвідчують наявність схильності до надлишкового розвитку елементів сполучної тканини, підвищення жорсткості сполучнотканинних структур за рахунок змін колагену в дітей з проявами ВМ. Широко дискутується значення міоадаптивних процесів, які виникають у процесі пристосування до нового рухового стереотипу, в розвитку ВМ у дітей з ЮРА. Так, при початковому низькому рівні функціонування м'язової системи в умовах гіподинамії, яка вимушено виникає в дітей з ЮРА, можуть формуватись міофасціальні точки. Відомо, що в дітей неадекватні індивідуальні можливості навантаження на м'язову систему можуть призводити до її функціональної недостатності з появою ВМ. Системні помірні фізичні навантаження спричиняють підвищення резистентності м'язів шляхом адаптації на тканинному рівні, водночас, зниження активності, що відмічається в дітей з ЮРА на фоні вираженого обмеження функціональної спроможності, може призводити до формування ВМ [6, 9, 10].

Виділяють тригерні та провокуючі фактори щодо розвитку ознак ВМ при ЮРА: механічне напруження при аномаліях розвитку скелету і структурних невідповідно-

стях, вимушене стиснення м'язів, порушення обміну речовин. У літературі наводяться результати, які вказують на спадкову схильність до розвитку ВМ, при цьому спостерігається конституційно низька здатність до аеробної відповіді при фізичних навантаженнях, порушення метаболізму серотоніну та нейрональних рецепторів для серотоніну, спадкова схильність до мікротравмування м'язів, а також специфічна реактивність тканин із підвищенням здатності до виділення гістаміноподібних речовин і брадікінінів [1, 12].

Думка окремих вчених, що прояви ВМ при ЮРА являються психогенно обумовленим функціональним синдромом, є помилковою та нівелюється результатами патоморфологічних досліджень. Так, при електронній мікроскопії зміни в м'язах виявляються вже на початковій стадії захворювання, а в пацієнтів із тривалістю ЮРА понад 1 рік визначаються зміни дегенеративно-дистрофічного характеру. Так, описаний стадійний процес дегенерації міофібрил, що починається з набухання мітохондрій, змін міофіламентів в ізотропному диску, нерегулярності розташування саркомерів і закінчується повним пошкодженням скоротливого апарату та скупченням колагену в зоні некрозу. В біоптатах уражених м'язів у пацієнтів з ЮРА та проявами ВМ виявляються манжети колагену навколо термінальних волокон нерва. У біоптатах м'язів із зони ураження пошкодження мембрани саркомери відмічається локалізоване пошкодження міофібрил у вигляді волокнистого некрозу з відкладанням глікогену та руйнацією мітохондрій. При гістохімічному дослідженні виявляється атрофія 1–2-го типу фібрил. Проведене іншою групою науковців дослідження біоптатів ущільнень зі стандартних больових точок у м'язах і фасціях свідчить, що ущільнення складаються з грубоволокнистої сполучної тканини з включенням жирової на фоні ознак запалення [3, 10]. Так, результати

морфологічних досліджень м'язової тканини у дорослих з ЮРА та ознаками ВМ вказують на те, що причиною ВМ до функціональної патології являється помилковою, оскільки чітко простежуються зміни дегенеративно-дистрофічного характеру в ділянці міофасціальних точок. Так, при світловій мікроскопії та гістохімічному дослідженні біоптатів із зон з ознаками ураження скелетної мускулатури виявляються вогнища фіброзу, гіалінозу в міжклітинних, периневральних і периваскулярних просторах. У міоцитах по краю вогнищ фіброзу відзначаються зникнення поперечної смугастості, вакуолізація цитоплазми, каріопікнез, розпад ядер. В решті міоцитів – гіпертрофія різного ступеню. В біоптатах м'язів із зони без ознак ВМ подібні зміни не спостерігаються. У дослідженні не встановлено чіткої залежності між станом м'язової тканини, віком пацієнтів і тривалістю ЮРА [11, 12].

Окремі дослідники вважають, що виникнення ознак ВМ являється наслідком вторинного втягнення в патологічний процес нервових структур та парагангліїв при їх механічному стисненні дистрофічно зміненими структурами сполучної тканини. На думку більшості авторів, наявність преморбідної неповноцінності м'язових структур в умовах інтенсивного росту дитини, за наявності ЮРА, призводить до функціональної недостатності м'язової системи з появою ознак ВМ [1].

Таким чином, визначення основних ланок патогенезу формування проявів ВМ з урахуванням особливостей перебігу ЮРА є особливо важливим та актуальним, оскільки може слугувати обґрунтуванням розробки комплексу превентивних заходів, діагностики початкових проявів захворювання та проведення своєчасної адекватної патогенетичної терапії, спрямованої на попередження хронізації процесу, зниження частоти загострень і тяжкості клінічних проявів хвороби.

## ЛІТЕРАТУРА

1. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes / M.B. Yunus [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 16, Suppl. 19. — P. 62–69.
2. Chakrabarty S. Fibromyalgia / S. Chakrabarty, R. Zoorob // *Am. Fam. Physician.* — 2007. — Vol. 76. — P. 247–254.
3. Evaluation of the Effectiveness of Pregabalin in Alleviating Pain Associated with Fibromyalgia: Using Functional Magnetic Resonance Imaging Study / S.-H. Kim, Y. Lee, S. Lee, C.W. Mun // *PLoSone.* — 2013. — Vol. 8 (9). — P. e74099.
4. Fibromyalgia syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Pain Research and Treatment / E. Bellato, E. Marini, F. Castoldi [et al.]. — 2012. — P. 1–17.
5. Fietta P. Fibromyalgia and psychiatric disorders / P. Fietta, P. Fietta, P. Manganelli // *Acta Biomed.* — 2007. — Vol. 78. — P. 88–95.
6. Goldenberg D.L. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition / D.L. Goldenberg // *JAMA.* — 2011. — Vol. 257 (20). — P. 2782–2787.
7. Goldenberg D.L. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial syndrome / D.L. Goldenberg // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 6 (2). — P. 223–233.
8. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment / P. Mease // *J. Rheumatol Suppl.* 2015. — Vol. 75. — P. 6–21.
9. Perrot S. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) / S. Perrot, D. Bouhassira, J. Fermanian // *Pain.* — 2010. — Vol. 150 (2). — P. 250–256.
10. Simons D.G. Muscle pain syndromes / D.G. Simons // *American Physical Medicine.* — 2015. — Vol. 54. — P. 289–298.
11. Smith H.S. Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome / H.S. Smith, R. Harri, D. Clauw // *Pain Physician.* — 2011. — Vol. 14. — P. E217–E245.
12. Thieme K. Comorbid Depression and Anxiety in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Somatic and Psychosocial Variables / K. Thieme, D.C. Turk, H. Flor // *Psychosomatic Medicine* 2014. — Vol 66. — P. 837–844.

### Современные аспекты этиологии и патогенеза вторичной миопатии у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Обзор литературы

**В.М. Дудник, О.В. Булаченко, Ю.В. Выжга**

Винницький національний медичинський університет імені Н.І. Пирогова, г. Винниця, Україна

В роботі представлені сучасні свідчення про частоту і розповсюдженість вторичної миопатії серед пацієнтів з ревматологічною патологією, в частині, з ювенильним ревматоїдним артритом. Проаналізовані етіопатогенетичні аспекти процесу, пускові механізми формування м'язового пошкодження, а також шляхи його розвитку. Приведені дані, що свідчать на користь полівалентного впливу запальної активності та преморбідної неповноцінності м'язових структур в формуванні вторичної миопатії.

**Ключові слова:** вторична миопатія, ювенильний ревматоїдний артрит.

**Modern aspects of the etiology and pathogenesis of the secondary myopathy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Review of literature**

**V.M. Dudnyk, O.V. Bulavenko, Yu.V. Vyzhga**

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

In the article presented modern knowledge concerning frequency and spread of the secondary myopathy in patients with rheumatic pathology especially juvenile rheumatoid arthritis. We provided analyze of the etiological and pathogenic aspects of the process and summarized trigger mechanisms of the muscle damage, pathways of its development. Presented results prove the plural influence on the development of the process inflammatory activity and uncomplete condition of the muscle elements on the origin of the secondary myopathy.

**Key words:** secondary myopathy, juvenile rheumatoid arthritis.

**Сведения об авторах:**

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

**Булаченко Ольга Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

**Вьзга Юлия Витальевна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Статья поступила в редакцию 23.02.2016 г.

**НОВОСТИ**

**В Киеве с использованием 3D-имплантов  
восстановили лица двум девочкам**

Врачи Киевской детской больницы №7 провели две уникальные операции. Используя технологии 3D украинские и бразильские хирурги «подарили» новые лица девочкам 7 и 11 лет.

У семилетней малышки из Одессы нижняя челюсть практически «рассосалась» в результате редкого заболевания — синдрома Горама—Стаута. Вторая, 11-летняя пациентка из Хмельницкой области со сложным врожденным заболеванием, перенесла 9 тяжелых операций.

Заведующий челюстно-лицевого отделения детской клинической больницы №7, к.м.н., челюстно-лицевой хирург Геннадий Коротченко рассказал репортерам из газеты «Столица» подробности уникальных операций.

«Нашей младшей пациентке мы установили титановый протез челюсти, позволяющий сохранить контуры лица. Это предусматривает дальнейшее протезирование зубов, а значит девочка сможет сама жевать и красиво улыбаться.

У второй девочки, существенное улучшение эстетики было достигнуто после проведения реконструктив-

ной пластики путем перемещения верхней и нижней челюстей в правильное положение и фиксации титанового имплантата в области левой орбиты», — сказал хирург.

Как сообщает газета «Столицы», никогда прежде в Украине такие операции не проводились. Уникальные 3D-импланты изготовили и передали киевским медикам бразильские коллеги из Rotary Club. Они принимали участие и в самих операциях. Киевские медики надеются на дальнейшее плодотворное сотрудничество с бразильскими коллегами.

«Сегодня, по прошествии недели, девочки чувствуют себя хорошо. Уверены, что они поправятся», — сообщили нам в столичной детской больнице №7, пациентам уже восстановили межпозвоночные диски ученые из Корнельского университета с помощью 3D принтера, использующего материал с высоким содержанием стволовых клеток. Кроме того, в клиниках США научились, используя 3D-печать, создавать небольшие искусственные фрагменты печени, черепа и всевозможные протезы.

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616-08+616.831+616.36+613.95

**О.Л. Цимбаліста<sup>1</sup>, А.Б. Волосянко<sup>1</sup>, М.Я. Семкович<sup>1</sup>,  
Я.В. Семкович<sup>1</sup>, Т.М. Мельник<sup>2</sup>, П.А. Стефанишин<sup>2</sup>**

## **Клінічний випадок успішного лікування синдрому Рея у дитини**

<sup>1</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

<sup>2</sup>Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):122-124;doi 10.15574/PP.2016.65.122

Проліковано дитину у віці шість років із приводу синдрому Рея, що знаходилась на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська. При госпіталізації стан дитини тяжкий за рахунок церебральної недостатності (сопор, психомоторне збудження), синдрому ендогенної інтоксикації, анемічного синдрому тяжкого ступеня (Hb — 78 г/л), коагулопатії. Через прогресування вентиляційної дихальної недостатності по центральному типу, печінкової недостатності, геморагічного, анемічного синдрому, мозкового дефіциту дитині проведено інтубацію трахеї з переведенням на керовану вентиляцію легень. Для корекції анемічного, гіпопротейнемічного, геморагічного синдромів перелито відмиті еритроцити, 10% розчин альбуміну, свіжозаморожену плазму. Через прогресування експекторативного компонента на тлі вентилятор-асоційованої пневмонії проведено санаційну бронхоскопію. Здійснено неспецифічну детоксикаційну терапію із використанням дискретного плазмаферезу. На третю добу лікування проведено екстубацію трахеї, на 10-ту добу дитину переведено в гастроентерологічне відділення. На 13-ту добу перебування в гастроентерологічному відділенні та на 24-ту — у стаціонарі дитина в задовільному стані виписана додому.

**Ключові слова:** синдром Рея, ендогенна інтоксикація.

### **Вступ**

Вперше синдром описаний австралійським патологом В.Дугласом Рейем (Douglas Reye) у 1963 р. (G 93.7) [2]. Синдром Рея, синдром Рейе (гостра печінкова енцефалопатія, біла печінкова хвороба) — дуже небезпечне, загрозливе для життя захворювання, що виникає в дітей та підлітків (найчастіше у віці 4–12 років) на тлі лікування гарячки вірусної природи (грип, кір, вітряна віспа) препаратами, що містять ацетилсаліцилову кислоту, і характеризується прогресуючою енцефалопатією і розвитком жирової інфільтрації печінки [3, 4]. Синдром Рея супроводжується гіперамоніемією, підвищенням рівнів аспаратамінотрансферази та аланінамінотрансферази в плазмі крові (більше ніж у трічі). Провідним механізмом у розвитку синдрому Рея є генералізоване пошкодження мітохондрій унаслідок інгібування окисного фосфорилування і порушення β-окислення жирних кислот. Летальність при даному захворюванні в дітей становить до 70% [5, 6].

Захворювання розпочинається раптово з блювання, роздратованості, агресивної поведінки, порушення сну. Також характерними є порушення свідомості до коми, судомний синдром. При діагностичному пошуку проводять дослідження крові, сироватковий тест на аміак, спинно-мозкову пункцію, комп'ютерну томографію, біопсію печінки [1, 7].

#### *Клінічний випадок*

Наводимо випадок лікування синдрому Рея в дитини, яка лікувалась у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) м. Івано-Франківська у 2016 р.

Дитина В., шість років, переведена у ВАІТ ОДКЛ м. Івано-Франківська з міської дитячої лікарні м. Долини, куди надійшла на лікування напередодні з приводу гострої респіраторної вірусної інфекції, гіпертермічного синдрому, жовтушності шкіри, слизових та склер, блювання, болю голови. З анамнезу захворювання відомо, що хворіє близько тижня. Напередодні дитині проведена антигельмінтна терапія аскарідозу препаратом групи альбендазолу по 400 мг чотири дні (рекомендована доза 400 мг одноразово). На третій день прийому препарату приєдналися ознаки вірусної інфекції (нежить, покашлювання, гарячка), яку лікували за допомогою ібупрофену, відколи і почали наростати вищевказані симптоми.

При госпіталізації загальний стан дуже тяжкий за рахунок печінкової енцефалопатії, ендогенної інтоксика-

ції, вентиляційної дихальної недостатності. Шкірні покриви та склери істеричні. Дихання спонтанне неефективне, з приводу чого проведена ургентна інтубація трахеї. Аускультативно — дихання з бронхіальним відтінком, двобічно, по всіх легеневицях. Серцеві тони ритмічні, звучні. З метою профілактики регургітації шлункового вмісту та аспірації блювотних мас виконано декомпресію шлунка назогастральним зондом. Отримано шлунковий вміст по типу «кавової гущі». Живіт піддутий, не напружений. Печінка — по краю правої реберної дуги. У загальному аналізі крові: анемія тяжкого ступеня (Hb — 71 г/л), Eг — 2,9 10<sup>12</sup>, лейкопенія (L — 4,0x10<sup>9</sup>), анеозинофілія (0%), зсув лейкоцитарної формули вліво (п — 13%), ШОЕ — 4 мм/год., Ht — 0,26. У біохімічному аналізі крові: гіпопротейнемія (загальний білок — 54,2 г/л); сечовина — 3,9 ммоль/л, креатинін — 58,6 ммоль/л, гіпербілірубінемія за рахунок прямого (білірубін загальний — 184,6 мкмоль/л, прямий — 136,6 мкмоль/л), калій — 3,06 ммоль/л, натрій — 140,7 ммоль/л, хлориди — 98,0 ммоль/л, аланінамінотрансфераза — 8,68 од., аспаратамінотрансфераза — 5,59 од.; цукор крові — 6,6 ммоль/л. При оцінці показників коагулограми виявлено ознаки гіперкоагуляції: протромбіновий індекс — 42,7%, протромбіновий час — 42 с, міжнародне нормалізоване співвідношення — 3,19, активований частково тромбіновий час — 30 с, фібриноген не визначався.

Враховуючи вищенаведені дані встановлено діагноз: Токсична енцефалопатія (синдром Рея). Мозкова кома II ст. ДВЗ-синдром у стадії гіперкоагуляції. Дефіцитна анемія складного генезу тяжкого ступеня (Hb — 71 г/л). Розпочата неспецифічна детоксикаційна терапія (дискретний плазмаферез, інфузійна регідраційна терапія), гіпербарична оксигенація, деконтамінаційна терапія, гепатопротектори, посиндромна корекція.

На другу добу перебування у ВАІТ ОДКЛ стан дитини продовжував погіршуватись за рахунок наростання явищ дихальної та печінкової недостатності, геморагічного, анемічного синдромів, мозкового дефіциту.

Для корекції анемічного, гіпопротейнемічного синдромів проведено трансфузію відмитих еритроцитів, свіжозамороженої плазми. Через прогресування гнійно-легеневого компонента на тлі ШВЛ на третю добу перебування у ВАІТ проведено санаційну бронхоскопію (дифузний слизово-гнійний ендобронхіт). Дитина консульгована дитячими інфекціоністами, дитячим гепатологом (печін-



кову патологію вірусного походження не підтверджено згідно з результатами Cito-test і полімеразних реакцій на гепатити В, С).

У динаміці стан дитини поступово стабілізувався. На третю добу лікування проведено екстубацію трахеї. У загальному аналізі крові: анемія (Hb — 86 г/л), гіпорективність імунної системи (L —  $5,7 \times 10^9$ ), анеозинофілія, нормалізація лейкоцитарної формули (п — 3%, с — 64%, л — 19%, м — 14%), ШОЕ — 6 мм/год., Нт — 0,28. У біохімічному аналізі крові: зростання загального білка (69,6 г/л), нормалізація рівнів сечовини (2,5 ммоль/л), креатиніну (27,0 ммоль/л); гіпербілірубінемія з тенденцією до зниження (білірубін загальний — 126,6 мкмоль/л, прямий — 73,14 мкмоль/л, непрямий — 53,63 мкмоль/л), гіпокаліємія (2,9 ммоль/л), високі рівні трансаміназ (АлТ — 5,03 од., АсТ — 1,05 од.). При оцінці показників коагулограми діагностовано тенденцію до нормалізації: протромбіновий індекс — 59,4%, протромбіновий час — 7,2 с, МНС — 1,43, АЧТЧ — 19 с, фібриноген — 2,64 г/л.

На 10-ту добу лікування у ВАІТ дитину переведено до гастроентерологічного відділення. Оцінюючи результати бактеріологічних досліджень і згідно з антибіотикограмою призначено амоксиклав. Інгаляційна терапія декасаном через компресорний небулайзер.

Клінічно з боку центральної нервової системи — постгіпоксична енцефалопатія. Аускультативно — у легенях бронхіальне дихання, симетричне, різнокаліберні вологі хрипи двобічно. Серцево-судинна система — гемодинаміка стабільна, серцеві тони ритмічні, звучні. При пальпації живота — печінка на 1,0 см виступає з-під краю реберної дуги, в динаміці з тенденцією до зменшення, край гладкий, еластичний. Селезінка не пальпується. Апетит доб-

рий. Диспепсичні симптоми відсутні. Прояви астено-вегетативного синдрому зменшились. Діурез достатній. У загальному аналізі крові: Hb — 100 г/л, Eг —  $4,9 \times 10^{12}$ , L —  $5,7 \times 10^9$ , e — 0%, п — 3%, с — 64%, л — 19%, м — 9%, ШОЕ — 6 мм/год., Нт — 0,33. У біохімічному аналізі крові: загальний білок — 85,6 г/л; сечовина — 3,5 ммоль/л, креатинін — 47,0 ммоль/л, білірубін загальний — 20,2 мкмоль/л, прямий — 5,2 мкмоль/л, непрямий — 15,0 мкмоль/л, калій — 4,9 ммоль/л, натрій — 139,2 ммоль/л, хлориди — 99,9 ммоль/л, АлТ — 0,8 од., АсТ — 0,45 од.; цукор крові — 4,6 ммоль/л. При оцінці показників коагулограми: протромбіновий індекс — 89,4%, протромбіновий час — 6,2 с, МНС — 1,3, АЧТЧ — 15 с, фібриноген — 3,5 г/л.

На 13-ту добу перебування в гастроентерологічному відділенні та на 24-ту — у стаціонарі дитина в задовільно-му стані виписана додому.

## Висновки

Позитивний ефект інтенсивної терапії в даній дитини досягнутий завдяки:

- своєчасній госпіталізації до спеціалізованого відділення;
- використанню методів неспецифічної детоксикації (дискретного плазмаферезу), гіпербаричної оксигенації, які зменшують ознаки синдрому ендогенної інтоксикації;
- застосуванню інфузійно-трансфузійної регідратаційної терапії;
- своєчасній респіраторній терапії (ШВЛ), що дало змогу адекватно протезувати дихальні функції легень.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Про затвердження клінічних Протоколів надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному і до шпитального етапах : наказ МОЗ України від 31.08.2004 р. № 437 [Електронний документ]. — Режим доступу : [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua). — Назва з екрана.
2. Cohen J. Infectious Diseases / J. Cohen, W. G. Powderly. — 2nd ed. — New York, NY: Elsevier, 2004. — P. 310—311.
3. Ferri F.F. Reye's syndrome / F.F. Ferri. — 1st ed. — Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2010. — Section 1.
4. Goetz C.G. Textbook of Clinical Neurology / C.G. Goetz. — 2nd ed. — St. Louis, MO: WB Saunders, 2003. — P. 656—657.
5. Johnston M.V. Nelson Textbook of Pediatrics / M.V. Johnston. — Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011. — 591 p.
6. Michaels M.G. Reye syndrome / M.G. Michaels, S.S. Long, L.K. Pickering. — Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. — 2nd ed. — Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2003. — P. 50.
7. Reye R. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood / R. Reye, G. Morgan, J. Baral // Lancet. — 1963. — Vol. 2. — P. 749—752.

### Клинический случай успешного лечения синдрома Рея у ребенка

О.Л. Цимбалиста<sup>1</sup>, А.Б. Волосянко<sup>1</sup>, М.Я. Семкович<sup>1</sup>, Я.В. Семкович<sup>1</sup>, Т.М. Мельник<sup>2</sup>, П.А. Стефанишин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГВУУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина

<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница г. Ивано-Франковск, Украина

Представлены результаты лечения ребенка в возрасте шести лет из синдромом Рея, который лечился в отделении анестезиологии и интенсивной терапии областной детской клинической больницы г. Ивано-Франковска. При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет церебральной недостаточности (сопор, психомоторное возбуждение), синдрома эндогенной интоксикации, анемии тяжелой степени (Hb — 78 г/л), коагулопатии. В результате прогрессирования вентиляционной дыхательной недостаточности по центральному типу, печеночной недостаточности, геморрагического, анемического синдромов, мозгового дефицита ребенку проведена интубация трахеи с переводом на искусственную вентиляцию легких. Для коррекции анемического, гипопропротеинемического, геморрагического синдромов проведена трансфузия отмытых эритроцитов, 10% раствора альбумина, свежезамороженной плазмы. В связи с прогрессированием экспекторативного компонента на фоне вентилятор-ассоциированной пневмонии проведена санационная бронхоскопия. Проведена неспецифическая детоксикационная терапия с использованием дискретного плазмафереза. На третьи сутки лечения в отделении анестезиологии и интенсивной терапии ребенок экстубирован, на 10-е сутки — ребенок переведен в гастроэнтерологическое отделение. На 13-е сутки пребывания в гастроэнтерологическом отделении и на 24-е — в стационаре ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой.

**Ключевые слова:** синдром Рея, эндогенная интоксикация.

**Successful treatment of Reye's syndrome in a child (case report)**

**O.L. Tymbalista<sup>1</sup>, A.B. Volosianko<sup>1</sup>, M.Ya. Semkovych<sup>1</sup>, Ya.V. Semkovych<sup>1</sup>, T.M. Melnyk<sup>2</sup>, P.A. Stefanyshyn<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

A 6-year-old child with Reye's syndrome was successfully treated in the Department of Pediatric Anaesthesiology and Intensive Care of the Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital. At admission to the hospital the child's condition was critical due to cerebral vascular insufficiency (semicoma, psychomotor agitation), endogenous intoxication syndrome, severe anemic syndrome (Hb — 78g/l), and coagulopathy. Due to the progression of type II respiratory failure, hepatic failure, hemorrhagic and anemic syndromes, and cerebral deficit tracheal intubation for the purpose of controlled ventilation was performed. In order to correct anemia, hypoproteinemia and hemorrhagic syndrome washed erythrocytes, a 10% albumin solution and fresh frozen plasma were transfused. Therapeutic bronchoscopy was performed due to the progression of the expectorant component secondary to ventilator-associated pneumonia. Nonspecific detoxification therapy with discrete plasmapheresis was used. On the 3rd day of treatment tracheal extubation was performed, on the 10th day the child was transferred to the gastroenterology department. On the 13th day of hospital stay in the gastroenterology department and on the 24th day of admission the child was discharged home in satisfactory condition.

**Key words:** Reye's syndrome; endogenous intoxication.

**Сведения об авторах:**

**Цимбалиста Ольга Леонтьевна** — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ФПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая 2; тел. (0342) 52-73-88.

**Волосянко Андрей Богданович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая 2; тел. (0342) 52-73-86

**Семкович Ярослав Васильевич** — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая 2.

**Семкович Михаил Ярославович** — к.мед.н., доц. каф. анестезиологии и интенсивной терапии ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая 2; тел. (0342) 52-78-89.

**Стефанишин Петр Антонович** — врач детский анестезиолог областной детской клинической больницы г. Ивано-Франковск. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Коновальца, 132; тел. (0342) 52-78-89.

**Мельник Тарас Михайлович** — зам гл. врача по хирургической работе областной детской клинической больницы г. Ивано-Франковск. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Коновальца, 132.

Статья поступила в редакцию 24.02.2016 г.

**НОВОСТИ**

**Стресс до беременности влияет на массу тела будущего ребенка**

Даже до момента наступления беременности стресс матери опасен — он может привести к рождению ребенка с массой тела менее 2,5 кг, утверждают ученые Калифорнийского Университета.

Состояние здоровья женщины до беременности имеет важное значение. Особо разрушительным для будущих мам является хронический стресс. По результатам исследований ученых оказалось, что количество кортизола напрямую связано с весом будущего ребенка еще до его зачатия. Во время нормальной беремен-

ности уровень гормона стресса — кортизола — увеличивается в 2–4 раза.

Таким образом, к плоду приливает кровь и ребенок растет. Но если и до беременности уровень этого гормона был высоким, кортизол накапливается в избытке, следовательно, рождается ребенок с низкой массой тела, большим риском ранней смерти и нарушениями обмена веществ. Женщины, планирующие беременность, должны учесть все возможные последствия ежедневного стресса и подойти к планированию разумно, советуют специалисты.

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616.839-008.6:618.3"312"

О.А. Шевченко

**Спинальний дізрафізм. Клініко-неврологічні і діагностичні особливості. Випадки з практики**

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):125-128;doi 10.15574/PP.2016.65.125

У статті наведено основні відомості про актуальну проблему сучасної медицини — спинальний дізрафізм, зокрема Spina bifida. Незважаючи на певні досягнення методів пренатальної діагностики та профілактичних заходів, зазначена аномалія є однією з поширених вроджених аномалій та значним інвалідизуючим чинником, що обумовлює оптимізацію пренатальної та постнатальної діагностики, попередження і лікування зазначеної вади. Наведено клінічні випадки з практики.

**Ключові слова:** спинальний дізрафізм, Spina bifida, вроджені аномалії центральної нервової системи, профілактика, діагностика, лікування.

До групи спинальних дізрафізмів відноситься значна група вроджених аномалій розвитку хребта та спинного мозку. При цьому слід відзначити прихований спинальний дізрафізм (Spina bifida occulta), коли немає порушення цілісності шкірних покривів над дефектом хребців і відкрите розщеплення хребта, при якому порушена цілісність шкірних покривів над незрощеною ділянкою хребта з формуванням гризового випинання, вмістом якого може бути спинний мозок та його оболонки. Своєю чергою, у разі відкритого розщеплення хребта виділяються такі варіанти Spina bifida, як менингоцеле і мієломенінгоцеле [20].

У деяких випадках прихований спинальний дізрафізм може не супроводжуватися жодною неврологічною патологією, якщо відзначається тільки розщеплення дужки одного-двох хребців. Однак приховані спинальні дізрафізми включають такі нозології, як синдром фіксованого спинного мозку (аномально низьке розташування кінцевої частини спинного мозку — конусу), розщеплення спинного мозку (діастематомієлія — наявність усередині спинномозкового каналу кісткової, хрящової або фіброзної перегородки, яка повністю або частково роз'єднує спинний мозок уздовж на дві половини), мієлодисплазія, дорзальний дермальний синус, що супроводжується вираженою неврологічною симптоматикою у вигляді нижнього парезу, зниженням м'язового тону, м'язовими атрофіями, нетриманням сечі і калу, зниженням чутливості в ногах і промежани, деформаціями хребта тощо [29, 31].

Слід зазначити, що Spina bifida виникає внаслідок порушення процесу закриття нервової трубки і належить до групи «дефектів нервової трубки». Частота виникнення дефектів нервової трубки становить від 0,2 на 1000 новонароджених у Фінляндії та Японії до 2 на 1000 в Ірландії і Мексиці (в середньому 1 на 1000 новонароджених) [1, 11, 19, 22, 33].

Spina bifida виникає на 3–4-му тижні вагітності і може бути не тільки в ізольованому вигляді, але й поєднуватись з іншими вадами нервової системи і більш, ніж із 40 синдромами множинних вад розвитку, з найчастішою локалізацією в попереково-крижовій ділянці або в шийному відділі хребта з можливими складнощами хірургічної корекції, соціальної адаптації і розвитку таких пацієнтів. Незважаючи на певні досягнення методів пренатальної діагностики і профілактичних заходів, вказана аномалія є однією з достатньо поширених вроджених аномалій і значним інвалідизуючим фактором. Тому це визначає актуальність розгляду цього питання і, зокрема, оптимізації пренатальної й постнатальної діагностики, попередження і лікування вказаної вади [3, 10].

У медично-ембріологічному аспекті слід відзначити, що нервова трубка в людини формується з ектодерми, а її

замикання відбувається на 21–28-му дні після зачаття. У разі порушення процесів формування нервової трубки внаслідок негативного впливу різних ушкоджуючих факторів, залежно від місця виявлення дефекту, відбувається утворення Spina bifida або аненцефалії. Порушення замикання цефалічної частини нервової трубки призводить до аненцефалії, у разі порушення закриття каудальної частини — до Spina bifida. Менингоцеле виникає, коли кістки хребта не закривають повністю спинний мозок, а мозкові оболонки випинають через дефект у вигляді «мішечка», що містить рідину. Цей «мішечок» складається з трьох шарів: твердої мозкової оболонки, павутинної оболонки і м'якої мозкової оболонки. Частота поєднання з гідроцефалією становить близько 25% випадків. У більшості випадків спинний мозок і нервові корінці нормальні або з помірним дефектом, іноді «мішечок» мозкових оболонок може бути покритий шкірою. Існує загроза інфікування мозкових оболонок. У даному варіанті Spina bifida проводять хірургічне лікування [17, 23]. Мієломенінгоцеле (Spina bifida cystica) є найбільш тяжкою формою і становить близько 75% усіх форм Spina bifida. У разі даної форми Spina bifida через дефект хребта виходить частина спинного мозку (мозкова грижа). Іноді «мішечок» зі спинним мозком може бути покритий шкірою, в інших випадках назовні можуть виходити сама тканина мозку і нервові корінці, а сама вираженість неврологічних проявів і порушень буде пов'язана з локалізацією і тяжкістю дефекту спинного мозку з високою загрозою інфікування. У разі залучення в процес кінцевого відділу спинного мозку можуть відзначитися порушення тільки сечового міхура і кишечника. У випадку більш тяжких дефектів порушення функції сечового міхура і кишечника може поєднуватись з паралічами ніг. Частота гідроцефалії становить 70–80%. Даний варіант Spina bifida потребує обов'язкового оперативного втручання [15, 27, 32].

Серед негативних факторів впливу щодо виникнення Spina bifida слід відзначити спадкові фактори, зокрема, успадкований генетичний дефект від одного з батьків, і несприятливі фактори зовнішнього середовища (фізичного, хімічного, біологічного характеру), що приводить до виникнення генетичних мутацій, однак усі патогенетичні механізми виникнення даної патології в теперішній час остаточно невідомі. З найбільшою вірогідністю має місце поєднаний вплив різних чинників і факторів ризику. Ризик народження другої дитини з дефектом нервової трубки (якщо перша народилася з цією аномалією) становить 3% і може бути зменшений до 1% у разі приймання фолієвої кислоти у великій дозі (4 мг/добу перед зачаттям і в першому триместрі вагітності). У разі обстеження жінки слід звертати увагу на наявність в анамнезі завірної вагітності, викиднів, передчасних пологів. Виділені

певні мутації в гені VANGL1 у родинях із дефектами нервової трубки, що дає підставу вважати їх значним фактором ризику даної патології [20, 21, 26].

Діагностика спинальних дізрафізмів є важливим і соціальним завданням, оскільки для дітей з такими аномаліями характерним є порушення стато-кінетичного розвитку, функції тазових органів із проблемами адаптації в суспільстві. Таких наслідків можна уникнути за допомогою своєчасного переривання вагітності чи хірургічної корекції аномалії в ранньому постнатальному періоді. Це можливо тільки за умов точної пренатальної діагностики. Слід зазначити, що сучасний стан розвитку медицини дає змогу проводити оперативне лікування Spina bifida під час вагітності, зазвичай між 19 і 26-м тижнями вагітності. Хірургічне втручання після 26-го тижня вагітності не показало суттєвих переваг виконання таких операцій [4, 5, 12]. Відзначено, що в дітей, яким проведена хірургічна корекція Spina bifida в утробі матері, меншою мірою розвивається гідроцефалія, вони менше потребують виконання лікворо-шунтуючих операцій, але їх здатність ходити і функції тазових органів істотно не поліпшуються. Необхідно відзначити й певний ризик переривання вагітності в разі виконання подібних операцій. Здебільшого ці оперативні втручання проводилися і проводяться в США. Європейський досвід хірургічної корекції Spina bifida виражений меншою мірою. У цьому зв'язку слід зазначити порівняно недавнє повідомлення в серпні 2014 р. про 100 виконаних оперативних втручань протягом попередніх 3 років із приводу мієломенінгоцеле під час вагітності (між 19 і 26-м тижнями) в дитячому шпиталі м. Філадельфія. При цьому в якості критеріїв включення в цю програму розглядалися такі параметри: термін гестації 19–26 тижнів; мієломенінгоцеле, враховуючи рівень ураження T1–S1 і вентрикуломегалія менше 17 мм (діагностовано і підтверджено за допомогою пренатальної ехографії та магнітно-резонансної томографії — МРТ плода); одноплідна вагітність; нормальний каріотип плода; відсутність інших аномалій [16].

Пренатальна діагностика дефектів нервової трубки переважно здійснюється шляхом ультрасонографії і визначення рівня альфа-фетопротеїну. Слід відзначити, що в нормі на поздовжньому січненні хребта плода, починаючи з 14 тижнів вагітності, візуалізується три центри осифікації кожного хребця (одне — на тілі хребця, і по одному — з кожного боку на зчленуванні між тілом і попережними відростками). Дані центри осифікації оточують нервову трубку і на поздовжньому січненні залежно від орієнтації датчика мають вигляд двох або трьох паралельних ліній. У разі наявності Spina bifida остисті відростки хребців при поперечному скануванні не зникають, у випадку менінгоцеле або мієломенінгоцеле у ділянці дефекту визначається гризовий мішок [2, 24, 30].

У деяких випадках при проведенні методу ультрасонографії не завжди можлива чітка візуалізація досліджуваних анатомічних структур унаслідок незручного положення плода, рубців передньої черевної стінки, ожиріння жінки тощо. У таких випадках застосування МРТ після 18-го тижня вагітності дає змогу отримати чітке зображення необхідної анатомічної області при відсутності шкідливого впливу на плід, уточнити і підтвердити діагноз для вирішення питання про подальшу тактику ведення вагітності з визначенням прогнозу для життя і здоров'я майбутньої дитини [6, 28].

Серед суттєвих неврологічних аспектів, які супроводжують Spina bifida, слід зазначити в 80–90% випадків наявність гідроцефалії; поєднання Spina bifida з аномалією

мозочка, зокрема, з мальформацією (синдромом) Арнольда—Кіарі 2-го типу (каудальна дислокація нижніх відділів хребта мозочка, довгастого мозку і IV шлуночка, характерною ознакою є поєднання з мієломенінгоцеле в поперековому відділі, утруднення вільної циркуляції спинномозкової рідини і розвиток гідроцефалії). Мальформація Арнольда—Кіарі 2-го типу зустрічається у співвідношенні 2 на 1000 живонароджених, а за даними аутопсії, серед дітей з мієломенінгоцеле мальформація Арнольда—Кіарі 2-го типу виявляється у 95% випадків [14, 18].

Більш ніж у 50% випадків у дітей з мієломенінгоцеле відзначається аномалія мозолистого тіла різного ступеня вираженості. Одна з важливих функцій мозолистого тіла — забезпечення можливості міжпівкульного гальмування для диференціації активності півкуль і більш ефективної обробки інформації. Від якості міжпівкульної взаємодії залежить рівень інтелекту. Аномалія мозолистого тіла з порушенням його функції може відігравати істотну роль у виникненні відхилень розвитку, неврологічних і психічних розладів — аутизму, шизофренії, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, дізлексії тощо [8, 13].

У 20% дітей зі Spina bifida спостерігаються інші вроджені вади розвитку центральної нервової системи (полімікрогірія, церебральні і мозочкові гетеротопії тощо). А 10% дітей зі Spina bifida мають затримку розумового розвитку. Слід зазначити, що в дітей з даною патологією збільшується частота синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю порівняно з контрольною групою здорових дітей (відповідно 31% і 17%), проблеми з навчанням у школі [7, 9, 25].

Нижче наводимо клінічний випадок пацієнта Р., 6 років, що проходив обстеження та лікування у відділенні дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України». Дитина надійшла до відділення зі скаргами на порушення функції тазових органів у вигляді енурезу, енкопрезу (виділення сечі краплями, міг не втримати кал), головного болю, особливо при зміні погодних умов і втомі.

З анамнестичних даних, дитина народилася від першої вагітності на фоні загрози переривання в першому триместрі, анемії і фетоплацентарної недостатності. Професійна діяльність матері була пов'язана зі шкідливими умовами (робота на фабриці взуття, контакт із лаками і фарбами). Родорозривання відбулося природним шляхом на 40–41-му тижні, маса при народженні становила 3670 г, довжина тіла — 54 см, оцінка за шкалою Апгар — 6/7 балів. На другий день дитина була прооперована з приводу спинно-мозкової грижі. Подальший розвиток відбувався із затримкою. Хлопчик почав утримувати голову з 4 місяців, сидіти — з 8 місяців, ходити — з 1 року 6 місяців. Судом не було. Періодично проходив курси реабілітаційного лікування за місцем мешкання. Згідно з проведеною комп'ютерною томографією, — ознаки внутрішньої лікворної гіпертензії з оклюзією на рівні прозорої перегородки.

У неврологічному статусі — обвід голови 53 см, функції черепних нервів без особливостей. Тонус помірний, сухожилкові рефлексі, d=s, спастичні; черевні рефлексі позитивні, легко зникають. Хода звичайна. Порушені функції тазових органів у вигляді енурезу, енкопрезу. Сечовиділення краплями (периферичний тип нетримання сечі — істинне нетримання сечі).

Згідно з проведеною МРТ головного мозку, визначено МРТ-ознаки вродженої аномалії розвитку мальформації Арнольда—Кіарі 2-го типу.

Заключний діагноз: вроджена вада розвитку (мальформація Арнольда—Кіарі 2-го типу), стан п/о з приводу спинно-мозкової грижі поперекового відділу хребта,



порушення функції тазових органів у вигляді енурезу, енкопрезу.

Після проведення курсу лікування була рекомендована комісія ЛКК за місцем мешкання з метою рішення питання про державну соціальну допомогу.

Даний випадок підкреслює *необхідність* обов'язкового проведення МРТ головного мозку в разі наявності в дитини Spina bifida, що дає змогу діагностувати інші аномалії розвитку головного мозку в поєднанні зі Spina bifida. Найбільш частою серед них є мальформація Арнольда—Кіарі 2-го типу, яка поєднується з мієломенінгоцеле в поперековій ділянці, а в деяких випадках реєструється як ізольований варіант Spina bifida. Також у даному випадку в дитини були лікворо-динамічні порушення з частим головним болем. У нормі спинно-мозкова рідина циркулює в субарахноїдальних просторах головного та спинного мозку, а на рівні великого потиличного отвору субарахноїдальні простори головного і спинного мозку з'єднуються для забезпечення вільного відтоку ліквору від головного мозку. У разі аномалії Арнольда—Кіарі (опущення стовбура головного мозку та мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір) низько розташовані мигдалики мозочка ускладнюють вільну циркуляцію спинно-мозкової рідини між головним і спинним мозком із розвитком лікворо-динамічних порушень і головним болем, що було в даної дитини.

Необхідно відзначити і важливість уточнювальної МРТ у разі безпосередньо ізольованої Spina bifida під час вагітності, що має значення і для доопераційного планування хірургічної корекції даної вади після народження дитини. Нижче наведено результати МРТ у терміні вагітності 27–28 тижнів вагітності з чітким визначенням Spina bifida в попереково-крижовому відділі хребта (менінгоцеле) з такими розмірами: вертикальний — 2,33 см; ширина — 2,17 см; передньо-задній — 1,63 см; висота грижових воріт — 0,8 см; ширина — 0,74 см (рис.).

Слід зазначити, що в даному випадку при проведенні попереднього ультразвукового дослідження (УЗД) у висновку були зазначені діагнози у вигляді синдрому Арнольда—Кіарі 2-го типу і Spina bifida в попереково-крижовому відділі під знаком питання. Проведене МРТ дало змогу визначити безпосередні ознаки Spina bifida з відсутністю змін і аномалій задньої черепної ямки та її структур із виключенням синдрому Арнольда—Кіарі 2-го типу. При цьому також за допомогою методу МРТ були визначені зміни структури мозолистого тіла зі зменшенням задніх відділів тіла і валику мозолистого тіла, що не було встановлено при УЗД.

Це демонструє поліпшення якості пренатальної діагностики і диференціальної діагностики на підставі комплексного застосування методів УЗД і МРТ під час вагітності. Це дає змогу не тільки остаточно визначити і підтвердити наявність спинальних дізрафізмів, але й встано-

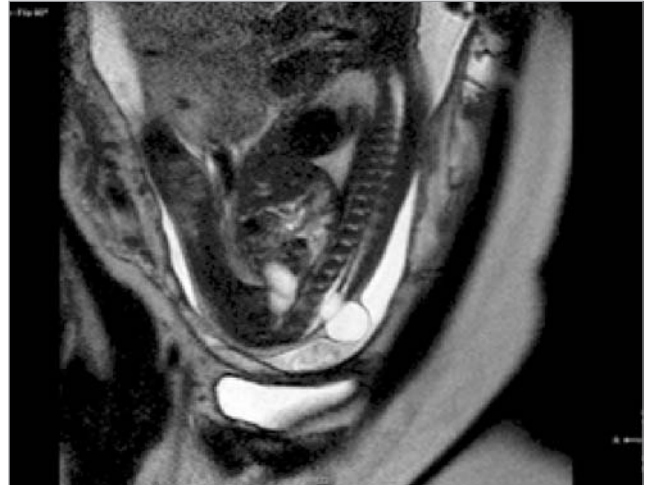


Рис. Вагітність 27–28 тижнів. МРТ-ознаки Spina bifida в попереково-крижовому відділі хребта (сагітальна площина)

вити наявність чи відсутність інших аномалій розвитку, у тому числі головного мозку. При цьому слід зазначити певні переваги методів УЗД і МРТ. До переваг методу УЗД відноситься більш чітка візуалізація кісткових структур і хребців, а до переваг методу МРТ — відображення патологічних змін у будь-якій площині з високим контрастним і просторовим розрішенням зображень, візуалізація внутрішніх органів, структур головного мозку і, зокрема, рідинних структур, чіткого диференціювання між різними типами Spina bifida (Spina bifida occulta, менінгоцеле і мієломенінгоцеле (Spina bifida cystica)). Тому в разі підозри, сумнівів щодо патології хребта і спинного мозку при виконанні УЗД необхідно проводити додаткове МРТ із метою остаточної верифікації діагнозу, виключення інших аномалій розвитку, визначення ступеня тяжкості ураження і тактики ведення вагітності, пологів і раннього постнатального періоду.

## Висновки

Таким чином, оптимізація пренатальної та постнатальної діагностики, впровадження нових технологій, встановлення клініко-морфологічних особливостей вроджених вад розвитку з ураженням центральної нервової системи в дітей і прогностичної значущості факторів ризику їх формування зі створенням комплексної системи надання діагностично-прогностичної та лікувально-профілактичної допомоги становить один із головних і перспективних напрямків сучасної медицини. Особливе значення має питання формування груп ризику вагітних і профілактики дефектів нервової трубки, які є одними з поширених вад розвитку і суттєвим фактором дитячої інвалідизації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бицадзе В.О. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария // Фарматека. — 2007. — № 1. — С. 26–28.
2. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б.М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной. — 1-е изд. — Москва: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. — 256 с.
3. Еликбаев Г.М. Врожденные спинальные патологии у детей / Г.М. Еликбаев, В.А. Хачатрян, А.К. Карабеков. — Шымкент, 2008. — 80 с.
4. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele / N.S. Adzick, E.A. Thom, C.Y. Spong, J.W. Brock // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 993–1004.
5. Adzick N.S. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention / N.S. Adzick // Semin. Fetal. Neonatal. Med. — 2010. — Vol. 15 (1). — P. 9–14.
6. Antenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in localizing the level of lesion in Spina bifida and correlation with postnatal outcome / M. Appasamy, D. Roberts, D. Pilling, N. Buxton // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 27 (5). — P. 530–536.
7. Attention problems and executive functions in children with Spina bifida and hydrocephalus / R. Burmeister, H.J. Hannay, K. Copeland [et al.] // Child. Neuropsychology. — 2005. — Vol. 11 (3). — P. 265–283.

8. Banich M.A. A lifespan perspective on interaction between the cerebral hemispheres / M.A. Banich, W. Brown // *Developmental Neuropsychology*. — 2000. — Vol. 18 (1). — P. 1—10.
9. Barnes M. Reading and writing skills in young adults with Spina bifida and hydrocephalus / M. Barnes // *Journal of the International Neuropsychological Society*. — 2004. — Vol. 10 (5). — P. 655—663.
10. Botto L.D. Neural tube defects / L.D. Botto, C.A. Moore, M.J. Khoury // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 1509—1519.
11. Canfield M.A. The prevalence and predictors of anencephaly and Spina bifida in Texas / M.A. Canfield, L. Marengo, T.A. Ramadhani // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 23 (1). — P. 41—50.
12. Chen C.P. Prenatal diagnosis, fetal surgery, recurrence risk and differential diagnosis of neural tube defects / C.P. Chen // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 47. — P. 283—290.
13. Cognitive functions in children with myelomeningocele without hydrocephalus / B. Lindquist, P. Uvebrant, E. Rehn, G. Carlsson // *Childs. Nerv. Syst.* — 2009. — Vol. 25 (8). — P. 969—975.
14. Congenital Chiari malformation / P. Vannemreddy, A. Nourbakhsh, B. Willis, B. Guthikonda // *Neurology India*. — 2010. — Vol. 58 (1). — P. 6—14.
15. Dias M.S. Neurosurgical management of myelomeningocele (Spina bifida) / M.S. Dias // *Pediatr. Rev.* — 2005. — Vol. 26. — P. 50—60.
16. Fetal Myelomeningocele Repair: The Post-MOMS Experience at The Children's Hospital of Philadelphia Fetal Diagnosis and Therapy / J.S. Moldenhauer, S. Soni, N.E. Rintoul, N.S. Adzick, published online. — 2014. — Aug. 15.
17. Intrathoracic giant meningocele developing hydrothorax: a case report / J. Mizuno, H. Nakagawa, T. Yamada, T. Watabe // *J. Spinal. Disord. Tech.* — 2002. — Vol. 15. — P. 529—532.
18. Juranek J. Anomalous development of brain structure and function in Spina bifida myelomeningocele / J. Juranek, M.S. Salman // *Developmental Disabilities*. — 2010. — Vol. 1. — P. 23—30.
19. Mitchell L.E. Epidemiology of neural tube defects / L.E. Mitchell // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 135. — P. 88—94.
20. Mitchell L.E. Spina bifida / L.E. Mitchell // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364 (9448). — P. 1885—1895.
21. Mutations in VANGL1 Associated with Neural-Tube Defects / Z. Kibar, E. Torban, J.R. McDearmid, A. Reynolds // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 1432—1437.
22. Nikkila A. The incidence of Spina bifida in Sweden 1973—2003: the effect of prenatal diagnosis / A. Nikkila, H. Rydhstrom, B. Kallen // *European Journal of Public health*. — 2006. — Vol. 16 (6). — P. 660—662.
23. Normal anatomy and congenital anomalies of the spine and spinal cord / F.R. Gutierrez, P.K. Woodard, M.J. Fleishman [et al.] // In: Osborn A.G., Maack H. (eds.). — *Diagnostic neuroradiology*. — 1st ed. — St. Louis: Mosby, 1994. — P. 785—819.
24. Paladini D., Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the «basic examination» and the «fetal neurosonogram» // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 29. — P. 109—116.
25. Rose B.M. Attention and executive functions in adolescents with Spina bifida / B.M. Rose // *Journal of Pediatric Psychology*. — 2007. — Vol. 32 (8). — P. 983—994.
26. Sebold C.D. Recurrence risks for neural tube defects in siblings of patients with lipomyelomeningocele / C.D. Sebold, E.C. Melvin, D. Siegel // *Genet. Med.* — 2005. — Vol. 7. — P. 64—67.
27. Spinal lesion level in Spina bifida: a source of neural and cognitive heterogeneity / J.M. Fletcher, K. Copeland, J.A. Frederick // *J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 102 (3 Suppl.). — P. 268—279.
28. The use of in utero MRI to supplement ultrasound in the foetus at high risk of developmental brain or spine abnormality / P.D. Griffiths, M. Porteous, G. Mason, S. Russel // *The British Journal of Radiology*. — 2012. — Vol. 85. — P. e1038—e1045.
29. Thompson D.N.P. Spinal dysraphic anomalies; classification, presentation and management / D.N.P. Thompson // *Paediatrics and Child Health*. — 2010. — Vol. 20 (9). — P. 397—403.
30. Three-dimensional ultrasound examination of the fetal central nervous system / G. Pilu, T. Ghi, A. Carletti [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 30. — P. 233—245.
31. Tortori-Donati P. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification / P. Tortori-Donati, A. Rossi, A. Cama // *Neuroradiology*. — 2000. — Vol. 42 (7). — P. 471—491.
32. Vinck A. Motor profile and cognitive functioning in children with Spina bifida / A. Vinck, M.W. Nijhuis-van der Sanden, N.J. Roeleveld // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2010. — Vol. 14 (1). — P. 86—92.
33. Williams L.J. Decline in the prevalence of Spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995—2002 / L.J. Williams, S.A. Rasmussen, A. Flores // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 116 (3). — P. 580—586.

**Спинальный дизрафизм. Клинико-неврологические и диагностические особенности. Случаи из практики А.А. Шевченко**

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

В статье приведены основные сведения об актуальной проблеме современной медицины — спинальном дизрафизме, в частности, Spina bifida. Несмотря на определенные достижения методов пренатальной диагностики и профилактических мероприятий, указанная аномалия является одной из распространенных врожденных аномалий и значительным инвалидизирующим фактором, обуславливающим оптимизацию пренатальной и постнатальной диагностики, предупреждения и лечения указанного порока. Приведены клинические случаи из практики.

**Ключевые слова:** спинальный дизрафизм, Spina bifida, врожденные аномалии центральной нервной системы, профилактика, диагностика, лечение.

**Spinal dysraphism. Clinical, neurological and diagnostic features. The cases from practice**

**O.A. Shevchenko**

SI «Institute of Pediatrics, obstetrics and gynecology National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

This article provides basic information about the actual problem of modern medicine — spinal dysraphism, in particular Spina bifida. Despite some achievements of methods of prenatal diagnosis and prevention, this anomaly is a common congenital anomalies and significant factor of the invalidisation. This should be considered for optimization of pre-and postnatal diagnostics, prevention and treatment of this anomaly. Description of clinical cases from practice is described.

**Key words:** spinal dysraphism, Spina bifida, congenital abnormalities of the central nervous system, prevention, diagnosis, treatment.

**Сведения об авторах:**

**Шевченко Александр Анатольевич** — канд. мед. н., ст. н. сотр. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-62-24.

Статья поступила в редакцию 10.02.2016 г.

УДК 612.821.2:616-053.5

Т.М. Камінська, О.М. Муквіч, Л.П. Пінчук

## Оптимізація процесів розумової працездатності та пам'яті у школярів

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):129-134;doi 10.15574/PP.2016.65.129

**Мета** — підвищити процеси розумової працездатності, антиоксидантний та детоксикаційний ефекти у школярів різних регіонів проживання шляхом застосування препарату бурштинової кислоти.

**Пацієнти та методи.** Дослідження проведено у 3 групах по 30 дітей 7–10 років, які приймали препарат бурштинової кислоти протягом 1 місяця: 1-ша — селищ Ірпінського регіону; 2-га — промислового міста; 3-тя — м. Києва.

**Результати.** До призначення курсу препарату, який містить бурштинову кислоту, кількість пропущених днів у школі з приводу гострих та рекурентних респіраторних інфекцій протягом місяця до реабілітації становила: у 1-й групі  $7,4 \pm 1,5$  днів; у 2-й групі —  $8,8 \pm 1,9$  днів; у 3-й групі —  $5,6 \pm 0,7$  днів. Після прийому препарату частота захворюваності достовірно знизилася і дорівнювала: у 1-й групі —  $1,4 \pm 0,2$  днів; у 2-й групі —  $1,8 \pm 0,2$  днів; у 3-й групі —  $1,2 \pm 0,1$  днів. Препарат добре переносився дітьми, побічної дії не відмічено. Відбулося поліпшення показників оперативної зорової пам'яті та оперативної змістовної пам'яті у всіх групах дітей. Під впливом препарату достовірно змінилися показники системи відновленого глутатіону, зменшилася активність супероксиддисмутази, підвищилася антиокислювальна активність. Виявлене зниження вмісту глутатіон-S-трансферази в сироватці крові вказало на підвищення детоксикаційної функції печінки.

**Висновки.** Виражена детоксикаційна дія бурштинової кислоти та її здатність активувати функціональні процеси та розумову працездатність дають змогу рекомендувати застосування її препаратів школярам для поліпшення успішності в школі, пам'яті та працездатності курсами щорічно.

**Ключові слова:** школярі, розумова працездатність, пам'ять, бурштинова кислота.

### Вступ

За поширеним визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, здоров'я — це не тільки відсутність хвороб і фізичних дефектів, але й стан повного фізичного, духовного та соціального добробуту. Тобто це істотний стан організму, який характеризується його врівноваженістю з навколишнім середовищем і відсутністю будь-яких хворобливих змін, де врівноваженість організму із зовнішнім середовищем — це ступінь пристосованості, адаптованості організму до умов біологічного та соціального середовища, його дієздатності [5].

Здоров'я дитячого організму в сучасній гігієні дітей і підлітків розглядається як інтегральний показник, що формується внаслідок дії складного комплексу взаємопов'язаних і взаємозалежних внутрішніх чинників і зовнішніх впливів. На сьогоднішній день неможливо визначити якість здоров'я дитини окремо від її соціального стану, конкретного середовища перебування та екологічних особливостей місця проживання [1, 4, 7].

Протягом значного часу в житті дитини провідною соціально-детермінуючою ознакою життєдіяльності є школа. Численні дослідження доводять, що практично незамінним та єдиним (після сім'ї) фактором, який може впливати на стан здоров'я дітей, у тому числі підліткового віку, є навчальний заклад. Реформування шкільного навчання без урахування стану здоров'я школярів суттєво підвищило рівень їхньої захворюваності [2, 8].

Інформаційні перевантаження, стресогенні ситуації, модернізація навчального процесу вимагають від дитячого організму великого напруження, що, разом з іншими негативними факторами (обмеження фізичної активності, предметна система виховання, недостатнє природне освітлення тощо), призводить до функціональних порушень, дисбалансу в системі енергообміну, а згодом і до формування хронічної органічної патології [3, 4].

За звичайних умов забезпечення енергообміну на клітинному рівні організму відбувається за участю бурштинової кислоти (БК), яка є основним енергоносієм організму та володіє унікальними властивостями регуляції фізіологічного стану організму [9]. Вона є універсальним проміжним метаболітом, який утворюється при взаємоперетворенні вуглеводів, білків, жирів у рослинних і тваринних клітинах. Потужність системи енергопродукції, що використовує БК, у сотні разів перевищує всі інші системи енергоутворення організму. За рахунок нормалізації роботи системи енергообміну БК сприяє саморегуляції функцій організму, збалансуванню його стану, прискорює одужання та підтримку оптимального режиму його функціонування [9].

Для здорового організму достатнім є рівень тієї БК, яку він виробляє (близько 200 г) чи отримує з їжею, але за несприятливих умов, коли внаслідок стресу чи різкої зміни фізичного навантаження виникає напруження в ланцюгу обміну речовин, зростає використання БК, з'являється її дефіцит, що проявляється відчуттям втоми, слабкості, самопочуття погіршується, резистентність організму знижується, виникають зрушення в роботі окремих органів і систем, що призводить до розвитку хвороби [9, 10].

В основі лікувально-профілактичного ефекту БК та її сполук лежить модифікуючий вплив на процеси тканинного метаболізму — клітинне дихання, іонний транспорт, синтез білків. При цьому ступінь і спрямованість модифікації залежить від вихідного функціонального стану тканин, а в кінцевому результаті це виражається в оптимізації параметрів їх функціонування. В осіб молодого віку вона сприяє реалізації резервних енергетичних можливостей організму, коли це найбільш важливо для активного формування здорового організму, у зрілому віці — забезпечує підтримку активної життєдіяльності [9, 10].

**Мета** роботи — підвищити процеси розумової працездатності, пам'ять, здатність активувати швидкість

Таблиця 1

**Частота і характер соматичної патології в дітей досліджуваних груп (%)**

Вид патології	Значення показника по групах, n=90		
	1-а, n=30	2-а, n=30	3-я, n=30
Хронічний субкомпенсований тонзиліт	23,3	26,7	20,0
Аденоїдні вегетації I–II ст.	13,3	16,7	13,3
Хронічний холецистохолангіт	16,7	20,0	13,3
Рецидивний бронхіт	10,0	13,3	6,7
Неврозоподібний стан	66,7	73,3	40,0
Астено-невротичний синдром	36,7	46,7	33,3
Міопія	13,3	10,0	6,7

Таблиця 2

**Динаміка показників оперативної зорової пам'яті в обстежених дітей за статтю (%)**

Група	стать	n	Значення показника, n=90	
			до лікування	після лікування
1-ша	хлопці	15	33,2	36,6*
	дівчата	15	31,7	37,8*
	усього	30	32,4	37,2*
2-га	хлопці	15	32,5	39,8*
	дівчата	15	31,9	38,2*
	усього	30	32,2	39,0*
3-тя	хлопці	15	50,0	55,2*
	дівчата	15	51,3	55,4
	усього	30	50,7	55,3*

Примітка: \* – різниця показників дітей 1, 2 і 3-ї груп до і після лікування достовірна (p<0,05).

Таблиця 3

**Показники оперативної змістовної пам'яті в дітей за статтю під впливом лікування (%)**

Група	Стать	n	Значення показника в групах, n=90	
			до лікування	після лікування
1-ша	хлопці	15	47,6	60,8
	дівчата	15	54,4	62,5
	усього	30	51,1	61,7
2-га	хлопці	15	48,3	61,1
	дівчата	15	52,5	62,8
	усього	30	50,4	62,0
3-тя	хлопці	15	62,5	68,2
	дівчата	15	61,9	69,0
	усього	30	62,2	68,6

Примітка: різниця показників дітей 1, 2 і 3-ї груп до і після лікування достовірна (p<0,05).

мислення, антиоксидантний та детоксикаційний ефекти в школярів різних регіонів проживання шляхом застосування препарату БК.

**Матеріали та методи**

Дослідження проведено в трьох групах дітей віком 7–10 років, які приймали препарат БК по 1 пігулці 3 рази на добу протягом 1 місяця:

1-а група – 30 школярів сіл Ірпінського району Київської області;

2-а група – 30 однолітків із великого антропогенно забрудненого промислового міста;

3-я група – 30 дітей м. Києва.

**Результати дослідження та їх обговорення**

За даними табл. 1, частота і характер соматичної патології в дітей досліджуваних груп не мала статистично достовірної різниці (p≥0,05).

Так, періодичний головний біль спостерігався у 53,3% дітей 1-ї групи, 60,0% дітей 2-ї групи та 33,3% дітей 3-ї групи; порушення сну (дитина тяжко засинає,

просинається серед ночі) – відповідно в 16,7%, 13,3% та 10% дітей; зниження апетиту – у 56,7%, 53,3% та 46,7%; нічний енурез – у 10%, 6,7 та 3,3% дітей.

До призначення курсу препарату, який містить БК, кількість пропущених днів у школі з приводу гострих і рекурентних респіраторних інфекцій протягом місяця до реабілітації становила: у 1-й групі – 7,4±1,5 дня; у 2-й групі – 8,8±1,9 дня; у 3-й групі – 5,6±0,7 дня.

Після застосування препарату частота захворюваності достовірно знизилася і становила відповідно 1,4±0,2 дня, 1,8±0,2 дня та 1,2±0,1 дня.

За період прийому препарату зовсім не хворіли: у 1-й групі – 70% дітей, у 2-й групі – 66,7% дітей; у 3-й групі – 73,3% дітей. У інших дітей захворювання на гостру респіраторну інфекцію мало легкий перебіг – у вигляді гострого риніту, який закінчувався через 2–3 дні.

Препарат добре переносився дітьми, побічної дії не відмічалось.

Після курсового прийому препарату всі діти трьох груп зазначили, що в них зник головний біль, покращився загальний стан організму, зникла блідість шкіри



Таблиця 4

## Показники розумової працездатності в дітей досліджуваних груп за статтю під впливом лікування, М т (абс.)

Група	Стать	n	Значення показника, n=90			
			кількість переглянутих знаків (продуктивність)		кількість помилок (точність)	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а	хлопці	15	(387,4±14,7)*	(450,5±10,2) <sup>Δ</sup>	(7,1±1,1)*	(3,6±0,5) <sup>Δ</sup>
	дівчата	15	(406,4±12,8)*	(461,6±14,7) <sup>Δ</sup>	3,1±0,4	(2,0±0,3) <sup>Δ</sup>
	усього	30	(397,2±13,8)*	(456,1±12,5) <sup>Δ</sup>	(5,0±0,8)*	(2,8±0,4) <sup>Δ</sup>
2-а	хлопці	15	(392,6±15,1)*	(453,3±12,2) <sup>Δ</sup>	(6,9±0,8)*	(3,0±0,3) <sup>Δ</sup>
	дівчата	15	(400,4±16,2)*	(460,1±13,2) <sup>Δ</sup>	3,0±0,5	(1,8±0,2) <sup>Δ</sup>
	усього	30	(396,5±15,7)*	(456,7±12,7) <sup>Δ</sup>	5,0±0,7	(2,4±0,3) <sup>Δ</sup>
3-я	хлопці	15	455,3±10,6	(520,5±17,4) <sup>Δ</sup>	3,5±0,3	(1,1±0,2) <sup>Δ</sup>
	дівчата	15	489,5±15,2	(527,4±13,2) <sup>Δ</sup>	3,0±0,2	(1,2±0,3) <sup>Δ</sup>
	усього	30	472,4±12,9	(523,9±15,3) <sup>Δ</sup>	3,3±0,3	(1,2±0,3) <sup>Δ</sup>

Примітки: 1. \* – p<0,05 при порівнянні показників дітей 1,2 і 3 груп до лікування; 2. Δ – p<0,05 при порівнянні показників дітей 1, 2 і 3-ї груп до і після лікування.

Таблиця 4

## Показники розумової працездатності в дітей досліджуваних груп за статтю під впливом лікування, М т (абс.)

Група	Стать	n	Значення показника, n=90			
			кількість переглянутих знаків (продуктивність)		кількість помилок (точність)	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а	хлопці	15	(387,4±14,7)*	(450,5±10,2) <sup>Δ</sup>	(7,1±1,1)*	(3,6±0,5) <sup>Δ</sup>
	дівчата	15	(406,4±12,8)*	(461,6±14,7) <sup>Δ</sup>	3,1±0,4	(2,0±0,3) <sup>Δ</sup>
	усього	30	(397,2±13,8)*	(456,1±12,5) <sup>Δ</sup>	(5,0±0,8)*	(2,8±0,4) <sup>Δ</sup>
2-а	хлопці	15	(392,6±15,1)*	(453,3±12,2) <sup>Δ</sup>	(6,9±0,8)*	(3,0±0,3) <sup>Δ</sup>
	дівчата	15	(400,4±16,2)*	(460,1±13,2) <sup>Δ</sup>	3,0±0,5	(1,8±0,2) <sup>Δ</sup>
	усього	30	(396,5±15,7)*	(456,7±12,7) <sup>Δ</sup>	5,0±0,7	(2,4±0,3) <sup>Δ</sup>
3-я	хлопці	15	455,3±10,6	(520,5±17,4) <sup>Δ</sup>	3,5±0,3	(1,1±0,2) <sup>Δ</sup>
	дівчата	15	489,5±15,2	(527,4±13,2) <sup>Δ</sup>	3,0±0,2	(1,2±0,3) <sup>Δ</sup>
	усього	30	472,4±12,9	(523,9±15,3) <sup>Δ</sup>	3,3±0,3	(1,2±0,3) <sup>Δ</sup>

Примітки: 1. \* – p<0,05 при порівнянні показників дітей 1,2 і 3 груп до лікування; 2. Δ – p<0,05 при порівнянні показників дітей 1, 2 і 3-ї груп до і після лікування.

обличчя, нормалізувався сон та апетит, у 2-й групі у 6,7% дітей зник енурез і нормалізувалися випорожнення (зникли закрепи).

Усі діти досліджуваних груп із неврозоподібними розладами стали дещо спокійнішими.

Таким чином, проведені дослідження показали, що препарат БК поліпшує загальний стан організму, стан нервової системи, зменшує частоту і тяжкість перебігу респіраторних інфекцій, добре переноситься дітьми, не призводить до ускладнень.

Істотне значення для успішності навчання школярів має стан функції пам'яті та уваги. Дослідження зорової та оперативної змістовної пам'яті може дати уявлення про функціонування психічних процесів.

Результати дослідження оперативної (короткочасної) зорової пам'яті, обсяг якої визначався за відсотком запам'ятовування та відтворення пред'явленої інформації, наведено в таблиці 2.

За результати проведених досліджень, у дітей всіх груп характер процесів пам'яті та уваги порушений, що визначається нестійкою увагою та низькими фіксованими можливостями пам'яті. Після призначеного курсу лікування поліпшилися показники оперативної зорової пам'яті та оперативної змістовної пам'яті у всіх групах дітей (табл. 2, 3).

Інформативним показником функціонального стану організму дитини в цілому, і особливо її центральної

нервової системи, є розумова працездатність (табл. 4).

У результаті проведення коректурної проби з використанням таблиць Анфімова встановлено, що обстежені діти переробляли представлену інформацію по-різному. За 2 хвилини дівчата 1 і 2-ї груп проглядали 183–498 знаків, хлопці – 371–413 знаків. Точність роботи (кількість зроблених помилок при переглянуті знаки) була також різною: продуктивність і точність розумової працездатності недостовірно вища у дівчат, ніж у хлопців 1 і 2-ї групи. Крім цього, показники розумової працездатності були достовірно нижчими в дітей 1 і 2-ї групи обох статей, ніж у дітей 3-ї групи.

Це може бути свідченням того, що в дітей 1 і 2-ї групи (особливо у хлопців) процеси гальмування переважають над процесами збудження, знижується лабільність нервових процесів при розумовому навантаженні, що є проявом процесів втоми, швидкого виснаження нервових процесів.

За результатами визначення антиокислювальної системи захисту клітин організму, під впливом препарату БК достовірно змінюються показники системи відновленого глутатіону, зменшується активність СОД, підвищується антиокислювальна активність (табл. 5), що свідчить про потужні антиоксидантні властивості БК. Виявлене зниження вмісту глутатіон-S-трансферази в сироватці крові вказує на підвищення детоксикаційної функції печінки.

**Висновки**

1. Застосування препарату БК у школярів поліпшує загальний стан дитини, стан нервової системи, нормалізує сон, апетит, зменшує частоту і тяжкість перебігу респіраторних інфекцій, усуває головний біль, слабкість, покращує функціонування психічних процесів (пам'ять, увагу) та розумову працездатність, має антиоксидантний та детоксикаційний ефекти. Препарат добре переноситься дітьми, не призводить до ускладнень.

2. Під впливом препарату БК достовірно змінюються показники системи відновленого глутатіону, змен-

шується активність СОД, підвищується антиоксидувальна активність, що свідчить про потужні антиоксидантні властивості БК. Виявлене зниження вмісту глутатіон-S-трансферази у сироватці крові вказує на підвищення детоксикаційної функції печінки.

Виражена детоксикаційна дія БК та її здатність активувати функціональні процеси та розумову працездатність дають змогу рекомендувати прийом її препаратів школярам для поліпшення успішності в школі, пам'яті та працездатності курсами по 2 місяці щорічно.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Заїкіна Г.Л. Оцінка впливу інформаційного навантаження на психофізіологічні властивості школярів / Г.Л. Заїкіна, І.О. Калиниченко // Актуальні проблеми психології: збірник наукових праць Інституту психології ім. Г.С. Костюка АПН України. — Т. 5, Вип. 8 [за ред. академіка С.Д. Максименка]. — Київ: ДП «Інформаційно-аналітичне агентство», 2008. — С. 50—59.
2. Иванова И.В. Состояние здоровья и социально-психологические особенности учащихся школ разного типа / И.В. Иванова, Н.Л. Черная, Е.И. Сенягина // Российский педиатрический журнал. — 2010. — № 2. — С. 53—55.
3. Калиниченко І.О. Аналіз адаптаційних можливостей і фізичної підготовленості дітей середнього та старшого шкільного віку / І.О. Калиниченко, Л.В. Квашніна // Перинатология и педиатрия. — 2008. — № 1. — С. 60—65.
4. Оцінка стану здоров'я школярів загальноосвітніх навчальних закладів різного типу / І.О. Калиниченко, О.В. Стеценко, Н.М. Стеценко, Т.В. Стефанік // Вісник СумДУ. Серія 172 «Медицина». — 2012. — № 1. — С. 172—177.
5. Конвенція про права дитини. Резолюція 44/25 Генеральної Асамблеї ООН, від 20 листопада 1989 року та набула чинності 2 вересня 1990 року. Ратифікована Постановою Верховної Ради України № 789XII (78912) від 27 лютого 1991 року та набула чинності для України 27 вересня 1991 року.
6. Сохранение здоровья школьников путем оптимизации их обучения / В.Р. Кучма, М.И. Степанова [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2011. — № 3. — С. 42—46.
7. Аналіз та тенденції захворюваності дитячого населення України / Р.О. Мойсеєнко, Я.І. Соколовська, Т.К. Куличичька, Т.М. Бухановська // Современная педиатрия. — 2010. — № 3. — С. 13—17.
8. Мойсеєнко Р.О. Частота та структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження / Р.О. Мойсеєнко // Современная педиатрия. — 2009. — № 2 (24). — 10 с.
9. Пащенко К.Ю. Порушення амінокислотного обміну у дітей при вроджених і набутих вадах кишечника за наявності не функціонуючої кишки / К.Ю. Пащенко // Неонатология, хирургия та перинатальная медицина. — 2014. — Т. IV, № 2 (12). — С. 76—79.
10. Полька Н.С. Удосконалення медико-профілактичного забезпечення дітей у загальноосвітніх навчальних закладах — вимога часу / Н.С. Полька, С.В. Гозак, Т.В. Станкевич // Довкілля та здоров'я. — 2009. — № 1. — С. 52—54.

**Оптимизация процессов умственной работоспособности и памяти у школьников**

*Т.Н. Каминская, Е.Н. Муквич, Л.П. Пинчук*

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

**Цель** — повысить процессы умственной работоспособности, антиоксидантный и детоксикационный эффекты у школьников различных регионов проживания путем применения препарата янтарной кислоты.

**Пациенты и методы.** Исследования проведены в 3-х группах по 30 детей 7–10 лет, принимавших препарат янтарной кислоты в течение 1 месяца: 1-я — поселков Ирпенского региона; 2-я — промышленного города, 3-я — г. Киева.

**Результаты.** До назначения курса препарата, который содержит янтарную кислоту, количество пропущенных дней в школе по поводу острых и рекуррентных респираторных инфекций в течение месяца до реабилитации составила: в 1-й группе —  $7,4 \pm 1,5$  дня; во 2-й группе —  $8,8 \pm 1,9$  дня; в 3-й группе —  $1,2 \pm 0,1$  дня. После приема препарата частота заболеваемости достоверно снизилась и составила: в 1-й группе —  $1,4 \pm 0,2$  дня; во 2-й группе —  $1,8 \pm 0,2$  дня; в 3-й группе —  $1,2 \pm 0,1$  дня. Препарат хорошо переносился детьми, побочного действия не выявлено. Произошло улучшение показателей оперативной зрительной памяти и оперативной содержательной памяти во всех группах детей. Под влиянием препарата достоверно изменились показатели системы восстановленного глутатіона, уменьшилась активность супероксиддисмутазы, повысилась антиоксидантная активность. Обнаруженное снижение содержания глутатіон-S-трансферазы в сыворотке крови указало на повышение детоксикационной функции печени.

**Выводы.** Выраженное детоксикационное действие янтарной кислоты и ее способность активировать функциональные процессы и умственную работоспособность позволяют рекомендовать прием ее препаратов школьникам для улучшения успеваемости в школе, памяти и работоспособности курсами ежегодно.

**Ключевые слова:** школьники, умственная работоспособность, память, янтарная кислота.

**Process optimization mental capacity and memory in schoolchildren***T.M. Kaminska, O.M. Mukvich, L.P. Pinchuk*

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

**Purpose** — increase the processes of mental capacity, antioxidant and detoxication effects in the schoolchildren of different regions of residence the use of succinic acid.**Patients and methods.** Studies conducted in 3 groups of 30 children 7–10 years who took the drug succinic acid for 1 month 1 — villages Irpen region; 2 — industrial city; 3 — c. Kyiv.**Results.** Prior preparation course that includes succinic acid, the number of missed days at school on acute and recurrent respiratory infections during the month rehabilitation was: in group 1 —  $7.4 \pm 1.5$  days; in group 2 —  $8.8 \pm 1.9$  days; in group 3 —  $5.6 \pm 0.7$  days. After taking the drug significantly decreased frequency of morbidity and amounted to: in group 1 ( $1.4 \pm 0.2$ ) days; in group 2 —  $1.8 \pm 0.2$  days; 3 group —  $1.2 \pm 0.1$  days. The drug was well tolerated by children, side effects were not observed. There was a rapid improvement in visual memory and RAM memory content in all groups of children.

Under the influence of the drug significantly reduced glutathione system performance decreases level of superoxide dismutase, increases antioxidant activity, detected reduction of level glutathione-S-transferase in serum indicates increasing detoxification function of the liver.

**Conclusions.** Severe detoxification effect of succinic acid and its ability to activate the functional processes and mental efficiency allows to recommend the reception of preparation by annually improvement of progress at school, memory and disability rates.**Key words:** students mental performance, memory, succinic acid.**Сведения об авторах:****Каминская Татьяна Николаевна** — к.мед.н. ГУ «ИПАГ НАМН Украины», Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-59.**Муквич Елена Николаевна** — д.мед.н., гл.н.сотр. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-61-75.**Пинчук Людмила Петровна** — ГУ «ИПАГ НАМН Украины», Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-63-54.

Статья поступила в редакцию 5.03.2016 г.

**НОВОСТИ****Ученым удалось установить причину постоянных выкидышей**

У некоторых женщин самопроизвольные аборт могут происходить один за другим при каждой беременности, хотя врачи не выявляют у них никаких нарушений репродуктивной функции. Но британским исследователям все же удалось установить причину этого явления.

Приблизительно у 1% беременных наблюдаются так называемые привычные выкидыши — несколько самопроизвольных абортов подряд.

Существует много гипотез относительно причин этого печального явления, лишаящих женщин радости материнства, а ученые из университета английского города Уорик (Warwick University) утверждают, что привычные потери беременности, как называют эту патологию медики, связаны с недостатком стволовых клеток в слизистой оболочке матки.

Ученые из Уорика исследовали образцы ткани эндометрия, слизистой оболочки матки, выстилающей этот орган изнутри, которые были получены от 183 пациенток, обращавшихся в университетскую клинику за медицинской помощью по поводу выкидышей.

У каждой из участниц исследования ранее произошло не менее 3-х самопроизвольных абортов.

Исследователи обнаружили практически во всех образцах почти полное отсутствие особой разновидно-

сти стволовых клеток. Между тем, в образцах, полученных от женщин из контрольной группы, каждая из которых родила не менее 2-х детей, такие клетки имелись в достаточном количестве.

Авторы этого открытия предлагают метод для его практического использования. Во-первых, анализ образца слизистой эндометрия, проведенный еще до наступления беременности, позволит выявить женщин, относящихся к группе риска. Такие женщины в период беременности должны наблюдаться у врача особенно тщательно.

Во-вторых, ученые из Уорика предлагают и метод, который позволит значительно повысить шансы женщин из группы риска на успешное вынашивание.

Для этого перед планируемым зачатием следует провести процедуру скарификации эндометрия. Намеренное незначительное повреждение слизистой матки вызовет специфическую реакцию организма и приведет к увеличению количества стволовых клеток в эндометрии.

Подобный метод уже применяется в некоторых клиниках репродуктивной медицины при процедуре ЭКО — он повышает шансы на успешно прикрепление оплодотворенной яйцеклетки к стенке матки.

*Источник: med-expert.com.ua*

## Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий официального направления и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (\*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанный автором (ами), и оригинал официального направления высылаются по почте на адрес редакции.

Текст статьи принимается на украинском, русском или английском языках.

**Структура материала:** введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Объем реферата не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам, сохраняя структуру публикации. Реферат будет опубликован отдельно от основного текста статьи и должен быть понятным без самой публикации.

Реферат к оригинальной статье должен быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение; д) ключевые слова. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel, фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi). Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы.

Необходимо подавать два варианта списка литературы.

**Первый вариант.** Список литературы подается сразу же за текстом и оформляется в соответствии с ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, используемым в диссертационных работах. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованные на русском или украинском языках, далее — иностранных авторов, а также отечественных, опубликованные на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.

### Пример оформления:

Бадалян Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 608 с.

Волосянко А. Б. Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції в дітей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензину конверту вального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синюверська, Л. Я. Литвинець // Буковинський мед. вісн. — 2007. — Т. 11, № 2. — С. 23–27.

Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, В. А. Петеркова — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.

Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / А. В. Кияев, Л. И. Савельев, Л. Ю. Герасимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 4 (54). — С. 14–17.

**Второй вариант** необходим для анализа статьи в международных наукометрических базах данных, он полностью повторяет первый, но источники на украинском и английском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Нельзя использовать предусмотренные ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаки разделения: // и -.

### Пример оформления:

*Для статей:* Фамилии авторов и название журнала подаются в транслитерации латиницей, название статьи — на английском языке. Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of article. Title of Journal. 10(2); 3: 49–53.

Kaplin VV, Uglov SR, Bulaev OF, Goncharov VJ, Voronin AA, Piestrup MA.

2002. Tunable, monochromatic x rays using the internal beam of a betatron. Applied Physics Letters. 18(80); 3: 3427–3429.

Kulikov VA, Sannikov DV, Vavilov VP. 1998. Use of the acoustic method of free oscillations for diagnostics of reinforced concrete foundations of contact networks. Defektoskopiya. 7: 40–49.

Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS et al. 2010. The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. Pediatr Cardiol. 31(5): 587–597.

Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной по всему тексту.

Статья заканчивается сведениями об авторах. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона. Если автор работает в нескольких организациях, указываются данные по всем организациям.

Печатный вариант статьи сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

**Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.**

Редколлегия



**25**  
лет

25-я Юбилейная Международная  
МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА



**ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**

4-6 октября 2016  
МВЦ • Броварской пр-т, 15 • Киев

Организаторы:



Премьер Экспо  
Тел: +38 (044) 496-86-45  
E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

Соорганизатор:



Министерство охраны  
здоровья Украины

Проходит одновременно:



IV Международная выставка  
и конференция медицинского  
туризма MTEC.Kiev 2016





Humana



**ЕКСПЕРТНИЙ ПІДХІД  
ДО ВИГОДОВУВАННЯ  
НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ**

**0 800 301 199**

Безкоштовно зі всіх стаціонарних  
телефонів по Україні