

ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

имени академика Е.М. Лукьяновой

9 771992 589002



2 (66) 2016

Наш подписной индекс 22811

АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

Алгоритм регистрации
в международном
реестре ученых ORCID
стр. 42

Обновленные правила
подачи статей
стр. 142



**Нова система
захисту**

КЛЕКСАН®
еноксапарин



- **Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями¹**
- **Наявність мультидозового флакона²**
- **Тепер у шприц-дозі з захисною системою голки²**



Доведений та передбачуваний захист¹

Показання²: 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®.

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

² 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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бенюк В.О. (м. Київ)	Кирилова Л.Г. (м. Київ)	Моїсєєнко Р.О. (м. Київ)	Тяжка О.В. (м. Київ)
Булаєнко О.В. (м. Вінниця)	Корєєв 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)	Чернішов В.П. (м. Київ)
Гойда Н.Г. (м. Київ)	Лапшин В.Ф. (м. Київ)	Подольський В.В. (м. Київ)	Чернішова 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; 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 № 7 від 22.06.2016 р.

Підписано до друку 27.06.2016 р.

Формат 60x90/8. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95

Загальний наклад 8000 прим. Зам. №27.06/01 від 27.06.2016

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, Ulrich, Infobase index, РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) і Google Scholar, CrossRef, Academic Resource Index, Scientific Indexing Services, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), International Innovative Journal Impact Factor (IJIF), «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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA

Scientific and Practical journal

SHEAF-EDITOR	Antypkin Yuriy Gennadyovich — Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of Public Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
HEAD EDITOR	Davidova Yuliya Volodymyrivna — 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
DEPUTY HEAD EDITOR: Omelchenko Lyudmila Ivanivna	— Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
Dronova Victoria Leonidivna	— Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
Kvashnina Lyudmila Viktorivna	— Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premorbid conditions department SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
SCIENTIFIC ADVISERS: Ventskivsky Borys Mykhailovych	— Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology №1 of A.A. Bogomolets National Medical University Kyiv
Volosovets Oleksandr Petrovich	— Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics №2 of A.A. Bogomolets National Medical University, Deputy Director of Personnel Policy, Education and Science Department, Ministry of Health of Ukraine, Head of Education Department of the Ministry of Health of Ukraine
Avramenko Tetyana Vasilyvna	— 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
ACADEMIC SECRETARY:	— 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
PROJECT DIRECTOR	— Bakhtiarova Dana Olegivna
LAYOUT AND DESIGN	— Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych
EXECUTIVE EDITOR	— Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Abaturov O.E. (Dnipropetrovsk)	Gordienko I.Yu. (Kyiv)	Labbe A. (France)	Slepov O.K. (Kyiv)
Berezhnyi V.V. (Kyiv)	Hubertus Von Voss (Germany)	Lazorishinetc V.V. (Kyiv)	Usonis V. (Lithuania)
Waisberg I.R. (Zhytomyr)	Zhabchenko I.A. (Kyiv)	Nakonechna A. (Gray Britain)	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)	Kaminskyi V.V. (Kyiv)		

EDITORIAL STAFF:

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

By the Order of the Presidium of HSC of Ukraine № 1-05/4 of 26.05.2010 journal «Perinatologiya i Pediatriya» 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 «Perinatologiya i Pediatriya» 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»
GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC
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: p/b 80, Kiev, 04211, Ukraine, GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC, «Perinatologiya i Pediatriya»
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.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 № 7 from 22.06.2016

Passed for printing 27.06.2016

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

Total circulation is 8 000 copies. Ord. №27.06/01 from 27.06.2016

Printed in the «Aurora-print» printing house,

5, Prichalnaya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44

Subscribe to «Perinatologiya i 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 «Perinatologiya i Pediatriya» is included in the scientometric, abstract and search databases:

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

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2016
©Group companies Med Expert, LLC, 2016

Attention! Subscribe to the journal «Perinatologiya i Pediatriya»
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

2 (66) 2016

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

К вопросу о росте частоты выполнения кесарева сечения и влиянии на материнские и неонатальные исходы (часть 1)

6

CONTENTS

HEAD EDITOR COLUMN

On the question of increasing the frequency of caesarean section and effects on maternal and neonatal outcomes (Part 1)

АКУШЕРСТВО

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

Давыдова Ю.В., Шевчук Е.В., Лиманская А.Ю., Гармиш Е.А., Огородник А.А.

Особенности течения беременности и родов у беременных с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Лиманская А.Ю., Давыдова Ю.В., Шевчук Е.В.

Эффективная терапия энтерококковой инфекции почек у женщин с люпус-нефритом в послеродовом периоде

9

MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Davydova Yu., Shevchuk E., Limanskaya A., Garmish E., Ogorodnyk A.A.

The features of pregnancy and delivery in pregnant women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

14

Limanskaya A.Yu., Davydova Yu.V., Shevchuk E.V.
Effective treatment of enterococcal infections of the kidneys in women with lupus nephritis in the postpartum period

АКУШЕРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Лиманська А.Ю., Давидова Ю.В.

Безпечність використання селективних бета-адреноблокаторів під час вагітності (експериментальні дослідження)

Тезисы научно-практической конференции «Акушерская кардиология — вызов XXI века», 25 марта 2016, г. Киев

18

OBSTETRICAL CARDIOLOGY

Limanskaia A.Yu., Davydova Yu.V.

The safety of use of selective beta-blockers during the pregnancy (experimental studies)

22

The abstracts of the scientific-practical conference «An obstetric cardiology — the challenge of the XXI century», March 25, 2016, Kiev

БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Ищенко А.И., Деменина Н.К., Милевский А.В.

Гиперкоагуляционные состояния

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

Прекоцепционная профилактика инфекций мочевых путей у женщин группы высокого риска: резерв снижения перинатальных и акушерских осложнений

25

A HIGH RISK PREGNANCY

Ishchenko A.I., Demenina N.K., Milevskiy A.V.

Hypercoagulable states

28

Limanskaya A., Shevchuk E., Ogorodnyk A., Davydova Yu
Preconception prophylactic of the urinary tract infection in women of high-risk groups: reserves to reduce perinatal and obstetric complications

ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

32

NEWSLINE

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БЕРЕМЕННЫХ

Коломієць О.В.

Особливості психоемоційного стану вікових первісток

35

QUALITY OF LIFE FOR PREGNANT WOMEN

Kolomiyets E.V.

Peculiarities of psycho-emotional state in nulliparous women in advanced age

О.О. Бала, В.О. Бенюк, Т.В. Ковалюк, С.В. Бенюк
Особливості психоемоційного стану вагітних із завмерлою на ранніх термінах вагітністю

40 O.O. Bala, V.A. Benyuk, T. V. Kovalyuk, S. V. Benyuk
Features of psychoemotional state of pregnant women with missed abortion in the early stages of pregnancy

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТОВ

Давыдова Ю.В., Задорожная Т.Д., Бутенко Л.П., Лиманская А.Ю., Огородник А.А., Мокрик А.Н.

Профилактика гипоксических фетальных осложнений у беременных с врожденными пороками сердца и анемией

43 Davydova Y., Zadorozhna T., Butenko L., Limanskaya A., Ogorodnyk A., Mokrik A.
Prevention of hypoxic fetal complications in pregnant women with congenital heart disease and anemia

Фединчук Г.В., Малиар В.А.

Вплив лікувально-профілактичних заходів на гомеостаз та біохімічний обмін при преєклампсії на тлі йододефіциту

49 Fedynchuk G.V., Maliar V.A.
Effect of treatment and preventive measures on hemostasis and biochemical exchange with preeclampsia on the background iodine deficiency

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

Поєднаний дефіцит йоду і селену та його вплив на перебіг вагітності

52 Limanska A.Yu, Davydova Yu.V., Mokrik O.M., Bulik L.M.
A combined deficiency of iodine and selenium and its effect on pregnancy

Ricardo Ortiz, Jorge Eduardo Toblli, Juan Diego Romero, Beatriz Monterrosa, Cristina Frer, Eugenia Macagno, Christian Breyman

Эффективность и безопасность перорального железа (III) — гидроксид полимальтозного комплекса по сравнению с сульфатом железа у беременных женщин с железодефицитной анемией: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование

57 Ricardo Ortiz, Jorge Eduardo Toblli, Juan Diego Romero, Beatriz Monterrosa, Cristina Frer, Eugenia Macagno, Christian Breyman
Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Щербина М.О., Вигівська Л.А., Капустник Н.В.

Внутрішньоутробні інфекції — причина патологічних станів перинатального періоду

65 Shcherbina M.O., Vygovskaia L.A., Kapustnik N.V.
Intrauterine infection as a reason of pathological conditions of the perinatal period

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

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

70 Slyepov O.K., Gordienko I.Yu., Veselskiy V.L., Tarapurova O.M., Hrebinichenko G.O., Soroka V.P., Ponomarenko O.P., Velychko A.V.
Prenatal diagnosis of gastroschisis in fetuses and newborns

Сафонова І.Н.

Особенности антенатальных эхографических мониторингов и перинатальных результатов при специфических аномалиях монохориального многоплодия

77 Safonova I.
Features of antenatal ultrasonographic monitoring and perinatal outcomes for monochorionic multiple pregnancy specific anomalies

Бенюк В.О., Майданник І.В., Ропотан А.Г.

Допплерометрія маткових артерій як складова перинатального моніторингу вагітних групи високого ризику

86 Benyuk V., Maydannik I., Ropotan A.
Uterine artery doppler as a component of a perinatal monitoring pregnant women with high risk

ПЕДИАТРИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Березенко В.С., Михайлюк Х.З., Диба М.Б., Ткалик О.М.

Синдром Алажиля як причина холестази у дітей раннього віку (клінічний випадок)

CLINICAL CASE

89 Berezenko V.S., Mikhailyuk H.Z., Dyba M.B., Tkalik O.M.

Alagille Syndrome as the cause of cholestasis in infants (clinical case)

Тяжка О.В., Горобець Н.І., Починок Т.В.,
Горобець А.О., Горобець Н.М.,
Гаврилишин У.В., Резніков Ю.П.

**Рідкісні синдроми: клінічний випадок
синдрому «котячого крику»**

НЕОНАТОЛОГИЯ

Шунько Є.Є., Белова О.О., Краснова Ю.Ю.

**Оцінка ризику значної затримки
розвитку дітей, які народились з дуже
і надзвичайно малою масою тіла**

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Тяжка О.В., Загородня Я.М.

**Стан перекисного окислення ліпідів
та антиоксидантної системи
у дітей різного віку**

НЕВРОЛОГИЯ

Кирилова Л.Г., Ткачук Л.І., Мірошников О.О.,
Грабовенська І.О., Сілаєва Л.Ю., Юзва О.О.

**Діагностика когнітивної епілептиформної
дезінтеграції з розладами аутистичного
спектра у дітей раннього віку**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Стриж В.О.

**Визначення ризику середньотяжкої
та тяжкої бронхіальної астми у дітей**

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Марушко Ю.В., Нагорна К.І., Брызгіна Т.С.

**Клінічні прояви і жирнокислотний баланс
у дітей із біліарною дисфункцією
і дефіцитом заліза**

НЕФРОЛОГИЯ

Бабінцева А.Г.

**Роль терапевтичних втручань у формуванні
гострого пошкодження нирок у доношених
новонароджених дітей з тяжкою
перинатальною патологією**

Слепов О.К., Гордієнко І.Ю., Пономаренко О.П.,
Мигур М.Ю., Коцовський В.В., Пономаренко М.В.

**Успішна хірургічна корекція гігантської
кістозної мальформації лівої нирки
з компресією органів черевної порожнини
у новонародженої дитини**

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Пальчик С.М., Вороньжев І.О., Крамний І.О.

**Морфоклінічні та променеві аспекти
діагностики бронхолегеневих захворювань
та їх ускладнень у дітей з дисплазією
сполучної тканини (огляд літератури)**

НЕКРОЛОГ

94 Tyazhkaia A.V., Gorobets N.I., Pochinok T.V.,
Gorobets A.A., Gorobets N.M.,
Gavrylyshyn U.V., Reznikov Yu.P.

**Rare syndromes: a clinical case
of «cat's cry» syndrome**

NEONATOLOGY

97 Shunko Ye.Ye., Bielova O.O., Krasnova Yu.Yu.

**Value the risk of significant developmental
delays in infants with very low and extremely
low birth weight**

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

101 Tyazhka O.V., Zagorodnya Y.M.

**State and especially the functioning
of lipid peroxidation and antioxidant blood
of children of different age**

NEONATOLOGY

106 Kirilova L.G., Tkachuk L.I., Miroshnikov O.O.,
Grabovenska I.O., Silaeva L.Y., Yuzva O.O.

**Diagnostic of cognitive epileptiform
disintegration with autism spectrum disorders
in children of early ages**

ALLERGOLOGY

112 Strizh V.O.

**The determine the moderate
and severe asthma risk of children**

GASTROENTEROLOGY

116 Marushko U.V., Nagorna K.I., Bryuzgina T.S.

**Clinical manifestation and fatty acid
balance in children with biliary dysfunction
and iron deficiency**

NEPHROLOGY

122 Babintseva A.G.

**The role of the rapeutic procedures
in the formation of acute kidney
injury of term newborns
with severe perinatal pathology**

128 Slyepov O.K., Gordienko I.Yu., Ponomarenko O.P.,
Myhur M.Yu., Kotsovskiy V.V., Ponomarenko M.V.

**Successful surgical correction giant cystic
malformation of the left kidney
with compression of the abdomen
of newborn baby**

LECTURES AND REVIEWS

133 Palchik S.M., Voronzhev I.O., Kramnyy I.O.

**Morphological, clinical and radiological
aspects in diagnostics of bronchopulmonary
diseases and their complications in children
with dysplasia of connective tissue**

140 NECROLOGY

К вопросу о росте частоты выполнения кесарева сечения и влиянии на материнские и неонатальные исходы (часть 1)

Учитывая рост частоты выполнения абдоминального родоразрешения во всех развитых странах мира, возникает вопрос: возможно, просто выросла потребность в проведении кесарева сечения (КС).

Наиболее частой причиной для выполнения КС, согласно данных статистики, стала диспропорция размеров головки плода и таза матери, а также отсутствие прогресса в родах.

Вряд ли размеры таза матери уменьшились за последние 30–40 лет, но, вполне вероятно, что увеличились размеры плода. Так, за последние двадцать лет, частота рождения крупного плода выросла, по данным нескольких исследований. Кроме того, по данным доказательной медицины, за последние двадцать лет увеличилась частота ожирения у женщин, равно, как и повышенный набор массы тела во время беременности, что ожидаемо привело к увеличению частоты КС.

Не стоит забывать о том, что в ряде стран показанием к кесареву сечению является настояние матери (CDMR, cesarean section on maternal request), хотя такого показания нет в МКБ-9 и нет возможности правильно подсчитать частоту КС именно по данному показанию во всем мире. В исследованиях отмечено, что в США CDMR выполнено у 4% женщин. Однако CDMR более распространено в Бразилии, Тайване, Чили, где в частных клиниках частота КС превышает 40%, в муниципальных составляет менее 20%, а частота CDMR в частных клиниках регистрировалась в 8% случаев, а в муниципальных — в 11%, а подавляющее большинство было настроено на роды через естественные родовые пути. Так что, нет однозначного ответа о влиянии CDMR на общую статистику КС.

Есть и другой, немаловажный фактор: медико-правовые соображения, а также общее давление культурных воззрений и норм. В одном из исследований врачи сообщили, что они более склонялись к выполнению КС, если ранее привлекались к судебным

разбирательствам или часто думали о том, что это может случиться.

В США в 2014 г. выполнено 1,3 миллиона КС (32,3%), что на 7% меньше пика в 2009 г. Только за 13 лет частота КС выросла на 50%, сравним с 20,8% в 1997 г. и 23,7% в 1987 г. В нашей стране в аналогичный период такого резкого увеличения частоты выполнения КС на популяционном уровне не было.

Мы сейчас не обсуждаем частоту КС в перинатальных центрах 3а, 3б и 3с уровня, так как в подобных клиниках родоразрешаются пациентки крайне высокого риска, часто требующие досрочного родоразрешения по состоянию их здоровья, в те сроки, когда достичь зрелости родовых путей в короткие сроки не представляется возможным, а, в ряде случаев, родовызывание, даже с регионарной анестезией, является энергетически истощающим для женщины и может привести к ряду осложнений. В таких центрах проводятся фетальные хирургические интервенции, что также увеличивает риск КС.

Для того, чтобы понять, в какой степени увеличение частоты кесаревых сечений может быть предотвращено, важно знать, почему операции кесарева сечения выполняются. В популяционном исследовании, выполненном в 2011 г., отмечено, что наиболее распространенными показаниями к первичной операции кесарева сечения были: отсутствие прогресса родовой деятельности,

Таблица 1
Прогресс спонтанных родов с учетом раскрытия шейки матки и количества родов в анамнезе

Раскрытие шейки матки (см)	Медиана затраченного времени (ч)		
	Родов 0 (95 перцентиль)	Роды 1 (95 перцентиль)	Родов 2 и более (95 перцентиль)
3–4	1.8 (8.1)	—	—
4–5	1.3 (6.4)	1.4 (7.3)	1.4 (7.0)
5–6	0.8 (3.2)	0.8 (3.4)	0.8 (3.4)
6–7	0.6 (2.2)	0.5 (1.9)	0.5 (1.8)
7–8	0.5 (1.6)	0.4 (1.3)	0.4 (1.2)
8–9	0.5 (1.4)	0.3 (1.0)	0.3 (0.9)
9–10	0.5 (1.8)	0.3 (0.9)	0.3 (0.8)

нарушение (невосстанавливаемое) сердечного ритма плода, неголовное предлежание плода, многоплодная беременность, вероятность рождения крупного плода. На первые два показания приходится более половины всех выполненных КС в популяции. Поэтому, авторы отметили, что в современных условиях прогресс родовой деятельности, возможно, является более медленным, чем в класси-

ческих исторических трудах. А для оценки сердечной деятельности плода должны быть введены стандартизованные подходы. Кроме того, рекомендовались такие методики, как наружный поворот на головку при тазовом предлежании и рекомендации по ведению родов через естественные родовые пути, если при беременности двойней первый плод находится в головном предлежании.

Таблица 2

Рекомендации по безопасному предотвращению первичного кесарева сечения

Рекомендация	Уровень доказательности
Первый период родов	
Пролонгированная латентная фаза родов (более 20 часов у первородящих и более 14 часов у повторнородящих) не является показанием к КС	1B
Медленное, но прогрессирующее течение родов не является показанием к КС	1B
Активная фаза родов расценивается с 6 см раскрытия шейки матки. До достижения 6 см стандарты оценки эффективности активной фазы родов не применяются	1B
КС при остановке родовой деятельности в активной фазе родов показано для женщин с 6 см раскрытия и более, при отхождении околоплодных вод, отсутствии прогресса родовой деятельности в течение 4 часов адекватной сократительной деятельности матки, или при, по крайней мере 6 часах введения окситоцина, с неадекватной сократительной деятельностью матки или с отсутствием раскрытия шейки матки	1B
Второй период родов	
Перед установлением диагноза слабость родовой деятельности во втором периоде родов, если позволяет состояние матери и плода, возможно: <ul style="list-style-type: none"> • по крайней мере 2 часа потужной деятельности для повторнородящих • по крайней мере 3 часа для первородящих • более длительный период может быть возможен на индивидуальной основе (эпидуральная анестезия, неправильная позиция плода), пока регистрируется прогресс родов 	1B 1B 1B
Оперативные вагинальные роды во втором периоде родов, проводимые опытным и прошедшим специальную подготовку персоналом, должны рассматриваться, как безопасная, приемлемая альтернатива КС. Необходимо способствовать постоянной подготовке персонала к проведению таких вмешательств	1B
Ручной поворот предлежащей головки плода при неправильном предлежании ее является целесообразным вмешательством перед принятием решения о проведении оперативных вагинальных родов или КС. Для того, чтобы безопасно предотвратить выполнение КС при неправильном предлежании головки плода, необходимо правильно оценить позицию плода во втором периоде родов, особенно, если нарушено продвижение головки по родовым путям	1B
Мониторинг сердцебиения плода	
Амниоинфузия при повторных вариабельных децелерациях сердечного ритма плода может безопасно снижать частоту КС	1A
В качестве средства оценки кислотно-основного состояния плода при ненормальных или неопределенных (неулучшающихся) видах сердечной деятельности плода (например, минимальная вариабельность может использоваться проба из скальпа плода, что является безопасной альтернативой кесарева сечения)	1C
Индукция родов	
До срока 41 0/7 недель гестации индукция родов, в основном, не должна проводиться по показаниям со стороны матери и плода. Индукция родов в 41 0/7 недель гестации должны проводиться для снижения риска КС и перинатальной заболеваемости и смертности	1A
Методы подготовки шейки матки к родам должны использоваться в случае, когда индукция родов показана женщинам с незрелой шейкой	1B
Если позволяет состояние матери и плода, необходимо избегать выполнения КС вследствие родоуязвимости без эффекта в латентной фазе родов, давая возможность удлинить латентную фазу (до 24 часов или более) и требуя, чтобы окситоцин вводился через 12-18 часов после разрыва плодных оболочек перед установкой диагноза родоуязвимость без эффекта	1B
Неголовное предлежание плода	
Предлежание плода должно быть оценено и задокументировано в 36 0/7 недель беременности, для того, чтобы предложить выполнение наружного поворота на головку	1C
Предполагаемый крупный плод	
Для предотвращения родовой травмы КС должно выполняться при предполагаемой массе плода 5000 г у женщин без диабета и при 4500 г у женщин с диабетом. Рождение детей с массой 5000 г и более достаточно редко. Необходимо предупреждать пациентку, что высчитывание массы плода в позднем сроке гестации несовершенно	
Избыточная масса тела матери	
Всем женщинам необходимо рекомендовать мероприятия по профилактике набора лишнего веса	
Двойни	
КС не улучшает перинатальные исходы при двойне, если первый плод в головном предлежании. Женщинам с двойней и предлежанием плодов головное/головное и головное/неголовное необходимо рекомендовать попытку вагинальных родов	

Таблица 3

Частота осложнений при различных видах родоразрешения

Осложнение	Вид родоразрешения	
	Роды через естественные родовые пути	Абдоминальное родоразрешение (КС)
Материнские		
Частота общей тяжелой материнской заболеваемости и смертности	8.6%	9.2%
	0.9%	2.7%
Материнская смертность	3.6:100,000	13.3:100,000
Эмболия околоплодными водами	3.3-7.7:100,000	15.8:100,000
Разрывы промежности 3 и 4 ст (по классификации, принятой в США, прим.ред.)	1.0-3.0%	Нет при плановом родоразрешении
Нарушения плацентации	Повышается, если ранее выполнялось КС, по сравнению с предыдущими вагинальными родами. Риск возрастает с каждым последующим КС	
Неудержание мочи	Нет разницы между КС и вагинальными родами через 2 года	
Послеродовая депрессия	Нет разницы между КС и вагинальными родами	
Неонатальные	Роды через естественные родовые пути	КС
Повреждения тканей новорожденного	Нет данных	1.0-2.0%
Нарушения респираторной системы	< 1.0%	1.0-4.0% (без родовой деятельности)
Дистоция плечиков	1.0-2.0%	0%

Итак, рассмотрим данные о прогрессе родов в современном акушерстве. Исторически, начиная с 1950 х годов, после опубликования работы Friedman, первый период родов разделен на латентную и активную фазы. При этом, латентная фаза начинается с восприятия женщиной сокращений матки (весьма субъективный показатель), пролонгированная латентная фаза определялась, как превышающая 20 часов у первородящих и 14 у повторнородящих женщин. А вот активная фаза определялась, как точка, начиная от которой скорость изменения шейки матки значительно увеличивается. Затягивание активной фазы по Фридману определялось как менее 1,2 см/ч у первородящих и 1,5 см/ч у повторнородящих. Отсутствие прогресса (арест родовой деятельности) традиционно определялся как отсутствие изменений шейки матки в течение 2 часов при адекватной силе маточных сокращений и раскрытии шейки не менее 4 см.

Но вот в гораздо более позднем исследовании Консорциума по безопасности родов (2010 г), проведенном в 19 родовспомогатель-

ных учреждениях у 62415 женщин, при стандартизации точки отсчета нахождения плода и степени раскрытия шейки матки, а также при условии благоприятного перинатального исхода выяснилось, что скорость раскрытия шейки матки колеблется 0,5–0,7 см/ч для первородящих и 0,5–1,3 см/ч для повторнородящих (таблица 1).

В этом исследовании также отмечено, что при 4–6 см у первородящих и повторнородящих скорость раскрытия была медленнее, чем в исторических трудах Фридмана. А вот на этапе от 6 см у повторнородящих скорость раскрытия была значительно выше. Поэтому, в данном исследовании предложено не ставить диагноз отсутствие прогресса в родах или остановка родовой деятельности до 6 см раскрытия.

Поэтому, АСОГ (2014) предложил следующие рекомендации по снижению частоты выполнения первого кесарева сечения (таблица 2).

Оценка рисков возможных осложнений при абдоминальном родоразрешении и родах через естественные родовые пути представлены в таблице 3.

УДК 618.3/5:616.5-002.524:516.12-008.331.1

Ю.В. Давыдова¹, Е.В. Шевчук¹, А.Ю. Лиманская¹, Е.А. Гармиш², А.А. Огородник¹**Особенности течения беременности и родов у беременных с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом**¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев
²ГУ «Национальный центр «Институт кардиологии им. М.Д. Стражеско», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):9-13; doi 10.15574/PP.2016.66.9

Актуальность. Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным заболеванием, которое поражает в первую очередь молодых женщин. Беременность у женщин с СКВ связана с высоким риском развития акушерских и перинатальных осложнений, а также материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.**Цель:** проанализировать течение беременности и родов у женщин с СКВ и антифосфолипидным синдромом (АФС).**Материалы и методы.** В проспективное исследование включено 96 беременных с СКВ и АФС, из них 62 только с СКВ (1 группа) и 34 с СКВ и АФС (2 группа). Проведен анализ течения беременности, родов послеродового периода в данных группах беременных. Контрольную группу составили 36 соматически здоровых беременных с физиологическим течением беременности.**Результаты.** Женщины с СКВ и АФС относятся к группе высокого риска по развитию ряда акушерских осложнений, развивающихся вследствие аномальной плацентации (гипертензивные осложнения, преждевременные роды, угроза прерывания беременности), частота которых достоверно выше в этой группе. Обоснована и внедрена система усовершенствованной перинатальной помощи беременным обследуемых групп, включающая унифицированный подход к диагностике СКВ и оценке активности СКВ, а также персонализированный подход с учетом данных о возрастном дебюте СКВ, длительности СКВ на момент наступления данной беременности, характере лечения, SLEDAI на момент взятия под наблюдение, SLEDAI в первой и второй половине беременности. В группе беременных с СКВ и АФС риски тромбозмобилических нарушений очень высоки и требуют адекватной тромбопрофилактики, однако необходимо при использовании НМГ у данных пациенток проводить тщательный контроль числа тромбоцитов, так как при аутоиммунных процессах, к которым относятся и СКВ, и АФС, и неадекватном контроле активности СКВ высока вероятность тромбоцитопении. Необходимо отметить высокую частоту осложнений беременности и родов в предыдущих беременностях у повторнобеременных обеих групп. Среди пациенток 1 и 2 групп не было случаев антенатальной и интранатальной гибели плода, тем не менее 12 (19,3%) детей в 1 группе и 8 (26,7%) во второй потребовали длительного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных с последующим переводом на этап постинтенсивной реабилитации.**Выводы.** Беременность и роды у женщин с СКВ протекают с высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений. Особого внимания заслуживают беременные с СКВ и АФС, у которых достоверно чаще отмечаются ЗВУР, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, необходимость досрочного родоразрешения ($p < 0,001$). Ведение беременности у таких пациенток целесообразно проводить в составе мультидисциплинарной команды. В группе беременных с СКВ и АФС при использовании количественного метода оценки риска тромбозмобилических осложнений выявлен крайне высокий показатель риска, что дает возможность, используя данные доказательной медицины, проводить эффективную тромбопрофилактику эноксапарином, имеющим соответствующий уровень безопасности (согласно рекомендациям FDA) и высокую эффективность, доказанную во многих рандомизированных клинических исследованиях.**Ключевые слова:** беременность, СКВ, АФС, перинатальные исходы, мультидисциплинарная команда, тромбозмобилические осложнения, тромбопрофилактика, эноксапарин.**Введение**

Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным заболеванием, которое поражает в первую очередь молодых женщин. Беременность у женщин с СКВ расценивается как высокий риск развития акушерских и перинатальных осложнений, а также материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [3,5].

За последнее время достигнуты определенные успехи в лечении СКВ, но активация заболевания во время беременности, поражение различных органов и систем беременной, приводят в ряде случаев к антенатальной потере плода, необходимости досрочного родоразрешения, задержке внутриутробного роста плода [3,4,5,7].

При СКВ существует одна уникальная проблема – распознавание и дифференциация преэклампсии и люпус-нефрита, что имеет определяющее значение в выборе акушерской стратегии и выборе срока, метода и места родоразрешения, так как существует высокий риск досрочного родоразрешения в сроках до 34 недель беременности [2,3].

Залогом успеха при ведении беременной с СКВ является контроль над заболеванием, в то же время есть только несколько относительно безопасных препаратов, что значительно ограничивает возможности медикаментозной терапии [3].

До сих пор остаются не решенными следующие проблемы: повторные потери беременности, связанные

с антифосфолипидными антителами, и вероятность блокады сердца, связанная с анти-Ro-антителами [1,6].

Все вышеизложенное обусловило цель исследования.

Цель: проанализировать течение беременности и родов у женщин с СКВ и антифосфолипидным синдромом (АФС).**Материалы и методы**

В проспективное исследование было включено 96 беременных с СКВ и АФС, из них 62 только с СКВ (1 группа) и 34 с СКВ и АФС (2 группа). В данных группах проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода. Контрольную группу составили

Таблица 1
Частота планируемой и непланируемой беременности у женщин с СКВ

Показатель	Беременные с СКВ (n=62)	Беременные с СКВ и АФС (n=34)	Контрольная группа (n=30)
Планирование беременности, прекоцепционное консультирование, прегравидарная подготовка	29 (46,8%)	18 (52,9%)	9 (40,0%)
Запланированная беременность	14 (22,6%)	6 (17,6%)	2 (6,7%)

Таблица 2

**Частота акушерских и перинатальных осложнений
в предыдущей беременности у женщин обследуемых групп**

Осложнения	1 группа (n=34)	2 группа (n=26)	Контрольная группа (n=5)
Самопроизвольный аборт	3 (8,8%)	6 (23,1%) **	0
Прерывание беременности по медицинским показаниям	1 (2,9%)	1 (3,8%)	0
Угроза прерывания беременности	28 (82,4%) [^]	19 (73,7%) ^{^*}	1 (20,0%)
Преждевременные роды (спонтанные)	6 (17,6%)	5 (19,2%)	0
Преждевременные роды (ятрогенные)	4 (11,8%)	4 (15,4%)	0
Задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР)	9 (26,4%)	11 (42,3%)	0
Тромбоз глубоких вен в анамнезе, связанный с беременностью	2 (5,9%)	3 (11,5%) **	0
Гипертензивные осложнения беременности	21 (58,3%) [^]	18 (69,2%) ^{^*}	1 (20,0%)
Неразвивающаяся беременность	1 (2,8%)	2 (7,7%) **	0
Аntenатальная гибель плода	1 (2,8%)	2 (7,7%) **	0
Асфиксия (<7 баллов по Апгар)	22 (64,7%)	16 (61,5%)	0
Ранняя неонатальная смерть	4 (11,8%)	4 (15,3%)	0

Примечание: [^] – p<0,001 по отношению к контрольной группе, * – p<0,05 по отношению к 1 группе, ** – p<0,001 по отношению к 1 группе.

36 соматически здоровых беременных с физиологическим течением беременности.

Исследование одобрено комитетом по биоэтике ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Все пациентки дали согласие на участие в исследовании. Диагноз СКВ устанавливался при нахождении 4 из 11 критериев по классификации Американской коллегии ревматологов [3]. В исследовании не вошли беременные с активным заболеванием или с ремиссией СКВ менее шести месяцев. Антифосфолипидный синдром диагностирован по критериям Саппоро. Активность СКВ определялась в соответствии с Индексом активности заболевания СКВ (SLE Disease Activity Index (SLEDAI)). К ведению пациенток на прегравидарном этапе и в период беременности и родов осуществлялся мультидисциплинарный подход с участием ревматолога, кардиолога, специализирующегося на экстрагенитальной патологии, акушеров-гинекологов, специализирующихся в экстрагенитальной патологии. Включение специалистов других специальностей (нефролог, невропатолог) в разработку тактики ведения беременности и родов осуществлялось в случае необходимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на появление за последнее время новых методов лечения и реабилитации больных СКВ, реализация у них репродуктивной функции представляет собой более высокий риск перинатальной заболеваемости и смертности, даже при условии нахождения их в ремиссии не менее шести месяцев.

Анализ планируемой или непланируемой беременности в группах представлен в таблице 1. Очевидно, что у 30 (30,6%) беременных 1 группы и 10 (29,4%) беременных 2 группы беременность была незапланированной, большинство женщин (80,0% и 60,0%, соответственно) были первобеременными.

Необходимо отметить высокую частоту осложнений беременности и родов в предыдущих беременностях у повторнобеременных обеих групп (табл. 2).

Как видно из представленных данных, женщины, включенные в данное исследование, относятся к группе высокого риска по развитию ряда акушерских осложнений, развивающихся вследствие аномальной плацентации (гипертензивные осложнения, преждевременные роды, угроза прерывания беременности), частота которых достоверно выше в группе с СКВ и АФС. В то же время

необходимо обратить внимание на высокую частоту ЗВУР, гипертензивных осложнений беременности в 1 группе женщин, что нельзя объяснить только возможным развитием люпус-нефрита в предыдущей беременности, так как на этапе после 20 недель сложно дифференцировать люпус-нефрит и преэклампсию. Поэтому каждой женщине репродуктивного возраста с СКВ необходимо рекомендовать обследование на концентрацию АФЛА в прекоцепционном периоде, а также строгое планирование беременности только через шесть месяцев клинической и лабораторной ремиссии.

В таблице 3 представлены данные о частоте манифестации СКВ у беременных обследованных групп.

Из представленных данных следует, что во второй группе беременных чаще выявлялись поражение почек, неврологические осложнения и гипертензия, что требует изменения режима антенатального наблюдения: более частые лабораторные тестирования, подбор антигипертензивных препаратов, направление такой беременной на высший уровень оказания перинатальной помощи, где есть условия для наблюдения мультидисциплинарной командой, возможности выхаживания недоношенного ребенка при необходимости проведения досрочного родоразрешения.

Все пациентки наблюдались от момента установления беременности до родов и в послеродовом периоде шесть недель. Амбулаторный контроль осуществлялся при благоприятном течении беременности один раз в месяц в течение первого триместра, каждые три недели во втором триместре, а затем два раза в неделю, начиная с 28-й недели беременности, а также раз в неделю, начиная с 36-й недели. Пациентки осмотрены мультидисциплинарной

Таблица 3

**Частота проявлений СКВ у беременных
обследованных групп**

Проявление СКВ	1 группа (n=62)	2 группа (n=34)
Поражение кожи	54 (87,1%)	29 (85,3%)
Поражение суставов	52 (83,8%)	25 (73,5%)
Поражение почек	30 (48,4%)	19 (55,9%)*
Гематологические нарушения	36 (58,1%)	17 (50,0%)
Неврологические осложнения	12 (19,4%)	10 (29,4%)*
Гипертензия	27 (43,5%)	19 (55,8%)*

Примечание: * – p<0,001 по отношению к 1 группе.

Таблица 4

Расчет риска тромбозов во время беременности

Фактор риска	Балл
Возраст >35 лет	0,5
Вес >120 кг	0,5
Эпизод ВТЭ у родственников 1 и 2 степени	0,5
Предварительный неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭ	1,0
Предварительный акушерский спровоцированный эпизод ВТЭ	2,0
Предварительный эпизод ВТЭ на фоне приема гормональных контрацептивов	2,0
Дефицит антитромбина III	3,0
Дефицит протеина С	1,5
Дефицит протеина S	1,0
Мутация фактора V Лейдена	1,0
Мутация протромбина (G20210A)	1,0
Антифосфолипидные антитела	1,0
Меньше 1,0 балла — без фармакологической тромбопрофилактики	
1,0–1,5 балла — использование НМГ до 6 недель после родов	
2,0–2,5 балла — использование НМГ с 28 недель беременности и до 6 недель после родов	
3,0 и больше баллов — использование НМГ в течение всей беременности и 6 недель после родов	

Примечание: * – $p < 0,001$ по отношению к 1 группе.

Таблица 5

Профилактика тромбозомболических осложнений у беременных с СКВ и АФС

Суммарный результат по шкале	1 группа (n=62)	2 группа (n=34)
1–1,5 балла	29 (46,7%)	16 (47,1%)
2,0–2,5 балла	5 (8,1%)	5 (14,7%)*
3,0 и > балла	5 (8,1%)	6 (17,6%)*

Примечание: * – $p < 0,001$ по отношению к 1 группе.

командой дважды в течение послеродового периода. Авторами обоснована и внедрена система усовершенствованной перинатальной помощи беременным обследуемых групп, включающая унифицированный подход к диагностике СКВ и оценке активности СКВ, а также персонализированный подход с учетом данных о возрастном дебюте СКВ, длительности СКВ на момент наступления данной беременности, характере лечения, SLEDAI на момент взятия под наблюдение, SLEDAI в первой и второй половине беременности. СКВ-вспышка определяется как начало новых признаков или обострение болезни во время беременности у пациенток, которые находились ранее в стадии ремиссии. Вспышки включали: новые проявления или ухудшения поражений кожи, суставов, появление плеврита, перикардита, нефрита, гематологических нарушений, таких как гемолитическая анемия или количество тромбоцитов ниже 60000/мкл.

При SLEDAI ≥ 3 беременная госпитализировалась в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии ИПАГ, где в составе мультидисциплинарной команды проводилась коррекция терапии с целью получения контроля над активностью процесса, в том числе гипертензией, проявлениями люпус-нефрита. Также в схему профилактики преэклампсии, кроме кальциевых добавок и ацетилсалициловой кислоты, включался L-аргинин (Тивортин, «Юрия-фарм», Украина) в терапевтических дозировках.

Беременным 1 и 2 групп проводился динамический контроль маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока, с оценкой данных ультразвуковой фетометрии 1 раз в 10–14 дней.

Особое внимание уделялось тромбопрофилактике в данной группе пациенток. Риск тромбоза и необходимость тромбопрофилактики определялись по шкале D. Schoenbeck (2011) (табл. 4).

Данные об оценке риска тромбоза и назначения эноксапарина (Клексан, «Санофи», Франция) в профилактических дозировках два раза в день представлены в таблице 5. Необходимо подчеркнуть, что ни одного случая тромбозов глубоких вен у женщин обследуемых групп не было.

Стоит подчеркнуть, что в группе беременных с СКВ и АФС риски тромбозомболических нарушений очень высоки и требуют адекватной тромбопрофилактики, однако необходимо при использовании НМГ у данных пациенток проводить тщательный контроль числа тромбоцитов, так как при аутоиммунных процессах, к которым относятся и СКВ, и АФС, и неадекватном контроле активности СКВ высока вероятность тромбоцитопении. У женщин 1 и 2 групп, получавших длительную тромбопрофилактику, проводилась оценка SLEDAI, динамический контроль концентрации гемоглобина и тромбоцитов. Антианемическая терапия проводилась по принципам Patient Blood Management (применение пероральных и внутривенных препаратов железа изолированно или в комбинации), что позволило полностью избежать снижения тромбоцитов ниже $150\ 000 \times 10^6$ и уровня гемоглобина ниже 105 г/л.

Данные о перинатальных исходах у женщин обследуемых групп представлены в таблице 6.

Необходимо отметить, что среди пациенток 1 и 2 групп не было случаев антенатальной и интранатальной гибели плода, тем не менее 12 (19,3%) детей в 1 группе и 8 (26,7%) во второй потребовали длительного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных с последующим переводом на этап постинтенсивной реабилитации.

Выводы

1. Беременность и роды у женщин с СКВ протекают с высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений.
2. Особого внимания заслуживают беременные с СКВ и АФС, у которых достоверно чаще отмечается ЗВУР, преждевременная отслойка нормально расположенной

Таблица 6

Перинатальные исходы у беременных обследуемых групп

Показатель	1 группа (n=62)	2 группа (n=34)	Контрольная группа (n=30)
Преждевременные роды (спонтанные)	3 (4,8%)	2 (5,8%)	0
Преждевременные роды (ятрогенные)	5 (8,1%)	6 (17,6%)*	0
ЗВУР	5 (8,1%)	6 (17,6%)*	0
Абдоминальное родоразрешение	19 (30,6%)	16 (50,0%)*	3 (10,0%)
Асфиксия (оценка по Апгар <7 баллов)	9 (14,5%)	7 (20,5%)	1 (3,3%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (1,6%)	2 (5,8%)*	0

Примечание: * – $p < 0,001$ по отношению к 1 группе.

плаценти, необхідність досрочного родорозрешення ($p < 0,001$).

3. Ведення вагітності у таких пацієнток цілеспрямовано проводити в складі мультидисциплінарної команди (ревматолог, спеціаліст по веденню вагітних з екстрагенітальною патологією неакушерського профіля, акушер-гінеколог) на етапі прекоцепційного консультирования, прегравідарної підготовки, періода гестації, родов та післяродового періода, що дозволяє модифікувати управляемі фактори ризику (ремісія захворювання), контролювати можливу активацію аутоімунного процесу в час вагітності та спільно сформувати стратегію та тактику ведення

вагітності з урахуванням високого ризику розвитку гіпертензивних ускладнень, невынашивания, спонтанних та ятрогенних преждевременних родов, тромбоцитопенії та порушень системи коагуляції.

4. В групі вагітних з СКВ та АФС при використанні кількісного методу оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень виявлено дуже високий показник ризику, що дає можливість, використовуючи дані доказової медицини, проводити ефективну тромбопрофілактику еноксапарином, маючи відповідний рівень безпеки (згідно з рекомендаціями FDA) та високу ефективність, доведену в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях.

ЛИТЕРАТУРА

1. A comprehensive review of hypertension in pregnancy / Mustafa R., Ahmed S., Gupta A., Venuto R. C. // J. Pregnancy. — 2012. — Vol. 2012:105918.
2. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy / Saavedra M. A., Cruz-Reyes C., Vera-Lastra O. [et al.] // Clinical rheumatology. — 2012. — Vol. 31 (5). — P. 813—819.
3. Lateef A. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus / A. Lateef, M. Petri // Nat. Rev. Rheumatol. — 2012. — Vol. 8 (12). — P. 710—718.
4. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus / Kwok L. W., Tam L. S., Zhu T. [et al.] // Lupus. — 2011. — Vol. 20 (8). — P. 829—836.
5. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution / Carvalheiras G., Vita P., Marta S. [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. — 2010. — Vol. 38 (2—3). — P. 302—306.
6. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study / Brucato A., Doria A., Frassi M. [et al.] // Lupus. — 2002. — Vol. 11 (11). — P. 716—721.
7. The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review / Hutter D., Silverman E. D., Jaeggi E. T. // Scand. J. Immunol. — 2010. — Vol. 72 (3). — P. 235—241.

Особливості перебігу вагітності та пологів у вагітних із системним червоним вовчаком та антифосфоліпідним синдромом

Ю.В. Давидова¹, О.В. Шевчук¹, О.Ю. Лиманська¹, Е.А. Гармій², А.А. Огородник¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²ДУ «Національний центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», м. Київ, Україна

Актуальність. Системний червоний вовчак (СЧВ) є аутоімунним захворюванням, яке уражає передусім молодих жінок. Вагітність у жінок із СЧВ пов'язана з високим ризиком розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, а також з високим ризиком материнської та перинатальної захворюваності і смертності.

Мета: провести аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з СЧВ та антифосфоліпідним синдромом (АФС).

Матеріали та методи. У проспективне дослідження включено 96 вагітних, що хворіють на СЧВ та АФС, з них 62 тільки з СЧВ (1 група) і 34 з СЧВ і АФС (2 група). Проведено аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду в даних групах вагітних. Контрольну групу склали 36 соматично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Результати. Жінки з СЧВ і АФС належать до групи високого ризику розвитку ряду акушерських ускладнень, що розвиваються внаслідок аномальної плацентації (гіпертензивні ускладнення, передчасні пологи, загроза переривання вагітності), частота яких достовірно вище в цій групі. Обґрунтовано і впроваджено систему вдосконаленої перинатальної допомоги вагітним обстежуваних груп, що включає уніфікований підхід до діагностики СЧВ та оцінки активності СЧВ, а також персоніфікований підхід з урахуванням даних про віковий дебют СЧВ, тривалість СЧВ на момент настання даної вагітності, характер лікування, SLEDAI на момент взяття під спостереження, SLEDAI в першій і другій половині вагітності. У групі вагітних з СЧВ і АФС ризику тромбоемболічних порушень дуже високі і вимагають адекватної тромбопрофілактики, однак необхідно при використанні НМГ у даних пацієнток ретельно контролювати число тромбоцитів, оскільки при аутоімунних процесах, до яких належать і СЧВ, і АФС, та неадекватному контролю активності СЧВ висока ймовірність тромбоцитопенії. Слід зазначити високу частоту ускладнень вагітності та пологів у попередні вагітності у повторно вагітних обох груп. Серед пацієнток 1 та 2 груп не було випадків антенатальної й інтранатальної загибелі плода, проте 12 (19,3%) дітей у 1 групі і 8 (26,7%) у другій потребували тривалого перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених із подальшим переведенням на етап постінтенсивної реабілітації.

Висновки. Вагітність і пологи у жінок з СЧВ перебігають із високою частотою акушерських та перинатальних ускладнень. На особливу увагу заслуговують вагітні з СЧВ і АФС, у яких достовірно частіше відзначається ЗВУР, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, необхідність дострокового розродження ($p < 0,001$). Ведення вагітності у таких пацієнток є доцільним у складі мультидисциплінарної команди. У групі вагітних з СЧВ і АФС при використанні кількісного методу оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень виявлено вкрай високий показник ризику, що дає можливість, використовуючи дані доказової медицини, проводити ефективну тромбопрофілактику еноксапарином, який має відповідний рівень безпеки (згідно з рекомендаціями FDA) і високу ефективність, доведену в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях.

Ключові слова: вагітність, ВКВ, АФС, перинатальні результати, мультидисциплінарна команда, тромбоемболічні ускладнення, тромбопрофілактика, еноксапарин.

The features of pregnancy and delivery in pregnant women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Yu. Davydova¹, E. Shevchuk¹, A. Limanskaya¹, E. Garmish², A.A. Ogorodnyk¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine», Kyiv

²SE «National Centre «Institute of Cardiology. M.D. Strazhesko», Kyiv, Ukraine

Purpose: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that primarily affects young women. Pregnancy in women with SLE is regarded as a high risk of obstetric and perinatal complications, as well as at high risk of maternal and perinatal morbidity and mortality.

The aim — to analyze the features of pregnancy and childbirth in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome.

Materials and methods. The prospective study included 96 pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE) and APS, among them only 62 SLE (group 1) and 34 with SLE and APS (group 2). Review during the analysis of pregnancy, childbirth postpartum period in these groups of pregnant women. A control group comprised 36 somatically healthy pregnant women with physiological pregnancy.

Results. SLE and APS women are a group at high risk for the development of obstetric complications that caused of abnormal placentation (hypertensive complications, premature birth). The frequency was significantly higher in the SLE group. Substantiated and implemented a system of improved perinatal care for pregnant women this groups include a unified approach to the diagnosis of SLE and SLE activity assessment. Use a personalized approach based on the data on the age debut SLE, duration at the time of the onset of the pregnancy, treatment, SLEDAI score at the time of the taking under observation, SLEDAI score in the first and second half of pregnancy. In the group of pregnant women with SLE and APS risks of thromboembolic disorders is very high and require adequate thromboprophylaxis. However, it is necessary when using LMWHs in these patients to carry out careful monitoring of the platelet count, as in autoimmune processes, which include SLE and APS, and inadequate monitoring of SLE activity likely thrombocytopenia. It should be noted the high incidence of complications of pregnancy and labor in a previous pregnancy in multiparous both groups. In patients 1 and 2 groups, there were no cases of antenatal and intrapartum fetal death, however, 12 (19.3%) children in group 1 and 8 (26.7%) in the second required a long stay in the intensive care unit newborns with subsequent transfer to the stage postintensive rehabilitation.

Conclusions. There is high frequency of obstetric and perinatal complications of pregnancy and childbirth with SLE women occurs. Particularly noteworthy are pregnant with SLE and APS who have significantly more marked IUGR, premature detachment of normally situated placenta, the need for early delivery ($p < 0.001$). Prenatal care in these patients it is advisable to carry out as part of a multidisciplinary team. In the group of pregnant women with SLE and APS using quantitative risk assessment method thromboembolic complications revealed an extremely high rate risk, which makes it possible, using data from evidence-based medicine, to conduct effective thromboprophylaxis drug enoxaparin, having an appropriate level of safety (according to FDA guidelines) and high efficiency, proven in many randomized clinical trials.

Key words: pregnancy, SLE, APS, perinatal outcomes, multidisciplinary team, thromboembolism, thromboprophylaxis.

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.

Шевчук Е.В. — 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.

Гармиш Е.А. — ГУ «Национальный центр «Институт кардиологии им. М.Д. Стражеско»

Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения 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 14.05.2016 г.

УДК 616.5-002.524+616.61:616.98-08:618.5

А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова, Е.В. Шевчук

Эффективная терапия энтерококковой инфекции почек у женщин с люпус-нефритом в послеродовом периоде

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):14-17; doi 10.15574/PP.2016.66.14

Цель — изучить эффективность применения линезолида в лечении люпус-нефрита у женщин с системной красной волчанкой (СКВ) в послеродовом периоде.

Материалы и методы. Было обследовано 22 женщины с СКВ, имеющие клинические и лабораторные признаки люпус-нефрита различной степени активности. Всем женщинам проводился посев мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам. В послеродовом периоде все женщины получали антибиотик линезолид в дозе 300 мг внутривенно 2 раза в день в течение 5 дней. После лечения были проведены контрольные посевы мочи.

Результаты. После лечения линезолидом в 100% случаев отмечено отсутствие значимого микробного роста в моче. Также отмечалось снижение протеинурии, улучшение показателей микроскопии осадка мочи.

Выводы. Быстрое развитие устойчивости микробной флоры требует применения антимикробных препаратов, эффективных при лечении энтерококков и не относящихся к группам, уже применявшимся во время данной беременности. Линезолид является высокоэффективным резервным антибиотиком, который следует использовать в отношении потенциально неразрешимых инфекций.

Ключевые слова: системная красная волчанка, послеродовый период, энтерококковая инфекция почек, лечение.

Введение

В настоящее время в мире инфекционные осложнения стоят на третьем месте в структуре материнской смертности (МС) и составляют 15%, а в развивающихся странах септический шок, связанный с септическим абортom и послеродовым эндометритом, по-прежнему занимает одно из ведущих мест, несмотря на значительный прогресс в отношении профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в акушерстве [1–7].

Беременные с системной красной волчанкой (СКВ) относятся к группе высокого риска по развитию инфекционных осложнений. Это связано с иммуносупрессивным эффектом применяемых при данной патологии глюкокортикоидов, а также с часто высеваемыми в высоких титрах патогенными микроорганизмами в моче у женщин с наличием волчаночного нефрита (ВН).

Поражение почек является одной из наиболее серьезных проблем системной красной волчанки (СКВ). Более чем у 2/3 больных СКВ выявляются те или иные клинические и лабораторные признаки волчаночной нефропатии — от изолированной протеинурии до быстро прогрессирующего волчаночного гломерулонефрита [4]. Наиболее неблагоприятный жизненный прогноз наблюдается при наличии диффузно-пролиферативного (классификация ВОЗ, класс IV) и очагового (класс III) ВН, терминальная стадия почечной недостаточности может развиваться в течение пяти лет у 11–50% больных [1–3]. Несмотря на значительные успехи в лечении больных СКВ, терапия ВН остается одной из труднейших задач. Даже после внедрения в широкую практику подавляющих доз глюкокортикоидных препаратов и циклофосфида поражение почек остается одной из главных причин летальности [5].

Нами накоплен большой опыт в лечении ВН у беременных с СКВ и в послеродовом периоде. При обследовании женщин в посевах мочи часто высевается *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* в высоких титрах, что сопровождается лейкоцитурией, нередко — пиурией и требует срочного лечения. Во время беременности возможно использовать только узкий спектр антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, макролиды), однако энтерококки отличаются природной устойчивостью

ко многим группам антимикробных препаратов. Применение этих групп препаратов приводит, в лучшем случае, к временному улучшению состояния и умеренному снижению микробного числа патогенного агента. По истечении определенного периода времени (4–6 недель) наблюдается рост титров энтерококков.

Особенности физиологии беременной женщины, в определенной степени, способствуют снижению активности СКВ. Это связано с началом функционирования желез внутренней секреции самого плода и, в частности, его надпочечников; повышением к этому времени чувствительности коры надпочечников беременной к адренокортикотропным гормонам; возрастанием под влиянием эстрогенов продукции транскортина, связывающего кортикостероиды, что замедляет их метаболизм в организме беременной. После родов все перечисленные благоприятные факторы исчезают, а одновременное начало лактации и связанная с ней гиперпролактинемия повышают риск обострения заболевания, в том числе и люпус-нефрита, в первые 2–3 месяца после родоразрешения, даже если на протяжении всей беременности сохранялась устойчивая ремиссия. Наличие хронической инфекции мочевой системы, особенно на фоне активности аутоиммунного процесса, обуславливает высокий риск возникновения послеродового эндометрита и других инфекционных акушерских осложнений. Возникает необходимость в применении иных антимикробных препаратов, эффективных при лечении энтерококков и не относящихся к группам антибиотиков, уже примененных во время данной беременности, в связи с выработкой резистентности.

В настоящее время грамположительные инфекции являются серьезной проблемой современной медицины, что обусловлено их преобладанием в этиологической структуре инфекционных заболеваний и значительным ростом резистентности этих микроорганизмов к широко используемым противомикробным средствам. Внедрение в клиническую практику представителя нового класса антибиотиков (оксазолидинонов) линезолида, который, обладая уникальным механизмом действия, не ведет к развитию перекрестной резистентности с другими антибиотиками, открывает перспективы успешного разрешения этой проблемы.

ЛИНЕЛИД

Linolid®

Линезолид
Раствор для инфузий (2 мг/мл)

**решение проблемы
резистентной Грам «+»
госпитальной инфекции**

600 мг / 300 мл



- Активен в отношении грамположительных бактерий, включая MRSA и VRE¹
- Высокая степень проникновения в ткани и жидкие среды организма²
- Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью и лиц пожилого возраста¹
- Разрешен к применению у детей с первых дней жизни¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛИНЕЛИД®;
2. Vardakas et al. "Association of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Linezolid with Infection Outcome"
K.Z. Current Drug Metabolism, 2009, 10, 2-12.

Информация о медицинском препарате ЛИНЕЛИД. Действующее вещество: линезолид. 1 мл раствора содержит 2 мг линезолида (в пересчете на 100% вещество); Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства для системного применения. Код: АТС J01X X08. Показания. Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами анаэробных или аэробных грамположительных микроорганизмов, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: нозокомиальная (госпитальная) пневмония; внебольничная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции, вызванные энтерококками, включая резистентные к ванкомицину штаммы Ent. faecium и faecalis. Если возбудители инфекции включают грамотрицательные микроорганизмы, клинически показано назначение комбинированной терапии. Противопоказания: известная гиперчувствительность к линезолиду или к любому другому компоненту препарата. Линезолид не должен применяться у пациентов, принимающих любые медицинские препараты, подавляющие моноаминоксидазу А и В (например фенелзин, изокарбосазид, селегилин, моклобемид) или в течение двух недель после приема таких препаратов. За исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга артериального давления, Линезолид не должен назначаться пациентам с такими сопутствующими клиническими состояниями или сопутствующим приемом препаратов: неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитоза, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективные расстройства, острые эпизоды головокружения; ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТИ рецепторов серотонина (триптаны), прямые и косвенные симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоры (эпинефрин, норэпинефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), петидин или бупропион. Побочные реакции. Инфекции и инвазии: частые - кандидоз (в частности оральный и вагинальный кандидоз) или грибковые инфекции. Со стороны крови и лимфатической системы: нечастые (частоты в соответствии с клиническими сообщениями) - эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Психические расстройства: нечастые - бессонница. Со стороны нервной системы: частые - головная боль, изменения вкуса (металлический привкус); нечастые - головокружение, гипестезия, парестезия. Со стороны органа зрения: нечастые - ухудшение зрения. Со стороны органа слуха: нечастые - звон в ушах. Со стороны сердечнососудистой системы: нечастые - артериальная гипертензия, флебит / тромбфлебит. Со стороны ЖКТ: частые - диарея, тошнота, рвота; нечастые - локальная или общая боль в животе, запор, сухость во рту, диспепсия, гастрит, глосит, ослабление стула, панкреатит, стоматит, расстройство или изменение цвета языка. Со стороны гепатобилиарной системы: частые - аномальные функциональные печеночные пробы. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечастые - дерматит, чрезмерное потоотделение, зуд, сыпь, крапивница. Со стороны мочевыделительной системы: нечастые - полиурия. Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - вульвовагинальные нарушения. Общие нарушения и нарушения в месте введения: нечастые - жар, усталость, боль в месте инъекции, усиление жажды, локальная боль.

Таблица 1

Спектр возбудителей, высеваемых в моче у женщин с люпус-нефритом до применения линезолида

Возбудитель, высеваемый в моче (титры)	Количество женщин, абс. (%)
<i>E. faecalis</i> – 100×10^5 – 10^6 /мл	18 (81,8)
<i>Staph. hemolit.</i> – 100×10^4 – 10^5 /мл	16 (72,7)
<i>Proteus spp.</i> – 100×10^2 /мл	8 (36,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> – 100×10^4 – 10^5 /мл	12 (54,5)
<i>E. coli</i> – 100×10^4 /мл	14 (63,6)
<i>Str. faecalis</i> – 100×10^3 – 10^5 /мл	11 (50)

Таблица 2

Спектр возбудителей, высеваемых в моче у женщин с люпус-нефритом после применения линезолида

Возбудитель, высеваемый в моче (титры)	Количество женщин, абс. (%)
<i>E. faecalis</i>	----
<i>Staph. saprophytis</i> – 100×10^5 /мл	6 (27,2)
<i>Proteus spp.</i> – 100×10^2 /мл	2 (9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	----
<i>E. coli</i> – 100	----
<i>Str. faecalis</i>	----

Линезолид оказался первым антибактериальным препаратом с принципиально новым механизмом действия. Линезолид ингибирует сборку функционального иницирующего комплекса для синтеза белка, что предотвращает трансляцию РНК и по конкретному механизму действия отличается от всех известных ингибиторов этого процесса (макролидов, линкозамидов, хлорамфеникола, тетрациклинов и аминогликозидов), чем и объясняется отсутствие перекрестной резистентности с перечисленными антибиотиками.

Линезолид эффективен против всех клинически значимых грамположительных бактерий, клеточная стенка которых содержит толстый слой пептидогликанов и они не имеют наружной мембраны. К ним относят *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* (включая ванкомицин-устойчивые энтерококки), золотистый стафилококк (включая метициллин-устойчивый золотистый стафилококк, англ. MRSA), *Streptococcus agalactiae*, пневмококк, *Streptococcus pyogenes*, зеленящие стрептококки, *Listeria monocytogenes* и *Corynebacterium* (последние наиболее восприимчивы к линезолиду с минимальной ингибирующей концентрацией обычно ниже 0,5 мг/л) [4,5].

Линезолид прекрасно проникает в ткани и не требует уменьшения дозы при почечной недостаточности, что особенно важно для лечения женщин с люпус-нефритом.

Целью исследования было изучить эффективность применения линезолида (производство «Юрия-Фарм») в лечении люпус-нефрита у женщин с системной красной волчанкой в послеродовом периоде.

Материалы и методы

Было обследовано 22 женщины с СКВ, имеющие клинические и лабораторные признаки люпус-нефрита различной степени активности. Следует отметить, что

у 5 женщин с СКВ верификация диагноза люпус-нефрита устанавливалась путем биопсии почки во время беременности. Всем женщинам проводился посев мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам. В послеродовом периоде все женщины получали антибиотик линезолид производства «Юрия-Фарм» в дозе 300 мг (0,2 г на 100 мл) внутривенно 2 раза в день в течение 5 дней. В период применения препарата грудное вскармливание прерывалось.

Результаты исследования

При исследовании посевов мочи у 22 женщин с СКВ были получены следующие результаты: у 18 (81,8%) женщин с люпус-нефритом высеивался в моче *E. faecalis* в высоком титре (100×10^5 – 10^6 /мл); у 16 (72,7%) — гемолитический стафилококк в таком же титре (100×10^5 – 10^6 /мл). У более 50% женщин высеивались *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* (табл. 1). Следует отметить, что по результатам посевов в моче у женщин с люпус-нефритом всегда присутствовали несколько микроорганизмов.

Быстрое развитие устойчивости микробной флоры к антибактериальным препаратам, изменение спектра микроорганизмов, вызывающих микробно-воспалительный процесс в мочевой системе, продукция многими из них бета-лактамаз, создают трудности при выборе антибактериального препарата и делают традиционную терапию неэффективной. После применения линезолида в дозе 300 мг (0,2 г на 100 мл) внутривенно 2 раза в день в течение 5 дней были проведены контрольные посева мочи (табл. 2).

Таким образом, после полученного лечения антибактериальным препаратом «Линезолид» в 100% случаев отмечено отсутствие значимого микробного роста в моче. Наблюдалось высеивание сапрофитного стафилококка у 6 (27,2%) женщин в титрах, не требующих специальной терапии.

Следует отметить, что после применения линезолида отмечалось снижение протеинурии, улучшение показателей микроскопии осадка мочи: уменьшение лейкоцитурии, цилиндрурии.

Выводы:

1. Быстрое развитие устойчивости микробной флоры диктует необходимость назначения антибактериальных препаратов, эффективных при лечении энтерококков и не относящихся к группам, уже применявшимся во время данной беременности.
2. Основное показание линезолида — лечение тяжелых инфекций, вызванных грамположительными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам.
3. Препарат не должен применяться против бактерий, которые чувствительны к антибиотикам с более узким спектром действия.
4. Линезолид является «резервным антибиотиком», который следует использовать как препарат «последней инстанции» в отношении потенциально неразрешимых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Munnur U. Management principles of the critically ill obstetric patients / U. Munnur, V. Bandi, K. K. Guntupalli // Clin. Chest Med. — 2011. — Vol. 32 (1). — P. 53—60.
2. Neligan P. J. Clinical review: Special populations critical illness and pregnancy / P. J. Neligan, J. G. Laffey // Crit. Care. — 2011. — Vol. 15 (4). — P. 227.
3. Obstetric intensive care manul / Foley M. R., Strong T. H., Garite T. J. [et al.]. — 3-rd ed. — New York : McGraw—Hill Comp., 2011.
4. Rational use of antimicrobials in dentistry during pregnancy / Lodi K. B., Carvalho L. F., Koga-Ito C. Y. [et al.] // Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucl. — 2009. — Vol. 14 (1). — P. 15—19.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy: Green-top guideline N 64a; 2012.
6. SOGC clinical practice guideline: Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures N 247; 2010.
7. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis / S. Sriskandan // J. Roy. Coll. Physicians Edinb. — 2011. — Vol. 41 (4). — P. 339—346.

Ефективна терапія ентерококової інфекції нирок у жінок з люпус-нефритом у післяпологовому періоді**А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова, Е.В. Шевчук**

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

Мета — вивчити ефективність застосування лінезоліду у лікуванні люпус-нефриту у жінок із системним червоним вовчаком (СЧВ) у післяпологовому періоді.**Матеріали і методи.** Було обстежено 22 жінки з СЧВ, що мали клінічні та лабораторні ознаки люпус-нефриту різного ступеня активності. Усім жінкам проводився посів сечі з визначенням чутливості мікрофлори до антибіотиків. У післяпологовому періоді усі жінки отримували антибіотик лінезолід у дозі 300 мг внутрішньовенно 2 рази на день протягом 5 днів. Після лікування були проведені контрольні посіви сечі.**Результати.** Після лікування лінезолідом у 100% випадків відмічено відсутність значущого мікробного росту у сечі. Також спостерігалось зниження протеїнурії, покращання показників мікроскопії осаду сечі.**Висновки.** Швидкий розвиток резистентності мікробної флори вимагає застосування антимікробних препаратів, що ефективні проти ентерококів та не належать до груп, які застосовувалися протягом даної вагітності. Лінезолід є високоефективним резервним антибіотиком, який слід застосовувати щодо потенційно невиліковних інфекцій.**Ключові слова:** системний червоний вовчак, післяпологовий період, ентерококова інфекція нирок, лікування.**Effective treatment of enterococcal infections of the kidneys in women with lupus nephritis in the postpartum period****A.Yu. Limanskaya, Yu.V. Davydova, E.V. Shevchuk**

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

Objective: to study the effectiveness of Linezolid in the treatment of lupus nephritis in women with systemic lupus erythematosus (SLE) in the postpartum period.**Materials and methods.** The study involved 22 women with SLE with clinical and laboratory signs of lupus nephritis of the different level of activity. All women conducted urine culture with the definition of the sensitivity of microorganisms to antibiotics. In postpartum period all women had received Linezolid antibiotic in the dosage 300 mg by intravenous administration 2 times a day for 5 days. After the treatment the control urine culture were carried out.**Results.** After Linezolid treatment in 100% of cases was marked the absence of significant microbial growth in urine. Also was marked the decrease of proteinuria and improvements in microscopy of urine sediment.**Conclusions.** The rapid development of microbial flora stability requires the use of antimicrobial drugs that are effective in the treatment of enterococcal and non-referred to already applied groups during this pregnancy. Linezolid is a highly redundant antibiotic which must be used in case of potentially intractable infections.**Key words:** systemic lupus erythematosus, postpartum period, enterococcal infection of the kidneys, treatment.

Сведения об авторах:

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.**Шевчук Е.В.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 23.05.2016 г.

УДК 618.2/3:615.22.001.6

А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова

Безпечність використання селективних бета-адреноблокаторів під час вагітності (експериментальні дослідження)

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):18-21; doi 10.15574/PP.2016.66.18

Досліджувався вплив селективного препарату «Біпролол» на тонус та скоротливу активність міометрія вагітних щурів. Експериментальні дослідження показали, що кардіоселективні засоби, такі як «Біпролол», меншою мірою зв'язуються з β_2 -рецепторами і тим самим не викликають підвищення тонусу вагітної матки.

Ключові слова: селективні бета-адреноблокатори, вагітність, експериментальне дослідження.

Вступ

Сучасну кардіологію неможливо собі уявити без β -адреноблокаторов. За відсутності протипоказань вони застосовуються в усіх хворих на ішемічну хворобу серця, є ефективними препаратами при артеріальній гіпертензії; успішно використовуються при порушеннях серцевого ритму (надшлуночкової тахікардії, тахісistolічній формі фібриляції передсердь, суправентрикулярній і шлуночкової екстрасистоїї), синдромі «довгого QT». Крім того, β -адреноблокатори використовуються при вегетативному кризі (панічні атаки); тиреотоксикозі, гіпертрофічній кардіоміопатії, аневризмі аорти, що розшаровується, пролапсі мітрального клапана; у неврології — для профілактики мігрені, при серцевій недостатності в разі тахікардії та низькій фракції викиду [2,3,5].

З урахуванням вищезазначених показань широко використовуються β -блокатори у вагітних. У літературі дотепер існують суперечливі дані щодо впливу β -блокаторів на тонус і скоротливу активність матки, що суттєво обмежує можливість їх застосування під час вагітності, особливо при поєднанні артеріальної гіпертензії або аритмій із порушеннями скоротливої діяльності матки (загроза переривання вагітності, загроза передчасних пологів тощо) [1,4].

Бета-блокатори за класифікацією FDA належать до категорії С, і їх рекомендують застосовувати з другого триместру вагітності. Механізм дії препаратів цієї групи обумовлений тим, що вони конкурентно й вибірково інгібують зв'язування катехоламінів із β -адренорецепторами. Препарати цієї групи підрозділяють на кардіоселективні, що переважно блокують β_1 -адренорецептори, і неселективні, що блокують β_1 - і β_2 -адренорецептори. Принциповий механізм їх інгібуючого впливу на адренореактивні структури полягає в ослабленні або усуненні ефектів, пов'язаних зі збудженням катехоламінами β_1 -адренорецепторів.

Не дивлячись на те, що в сучасній медицині при вагітності використовують лише кардіоселективні β -блокатори, досі залишаються дискусійними питання впливу останніх на тонус матки та індукцію передчасної пологової діяльності [4]. Виходячи з цього, актуальним було в експерименті дослідити вплив селективного препарату «Біпролол» (ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ УКРАЇНА») на тонус та скоротливу активність міометрія вагітних щурів.

Матеріал і методи дослідження

В експериментальних дослідах використовувався міометрій 12 вагітних (18–19-й день) самиць білих щурів лінії Вістар вагою 220–240 грамів. Термін настання вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках, які попередньо фарбували метиленовим синім.

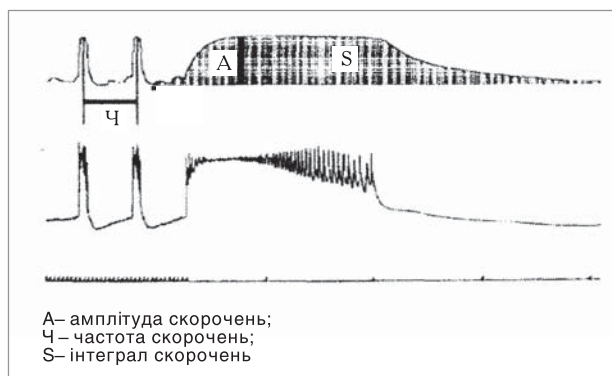


Рис. 1. Параметри іонометричних скорочень: частота, амплітуда, інтеграл скорочень

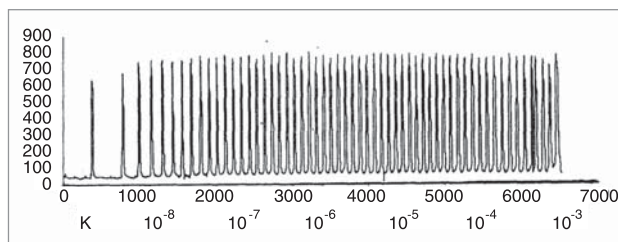
Для оцінки ефектів дії досліджуваних препаратів застосовували загальноприйняті параметри аналізу іонометричних скорочень — зміни базального тонусу, частоти, амплітуди окремих скорочень та інтеграл скорочення, який характеризує силу окремих м'язових скорочень (рис. 1).

Враховуючи, що утерорелаксуюча дія препаратів ряду фармакологічних груп може бути зареєстрована лише на міометрії, попередньо тонізованому окситоцином або простагландінами, в окремій серії досліджували дію препаратів на біометрії після попередньої дії на нього окситоцину.

Обчислення досліджуваних показників здійснювали автоматично за допомогою спеціально створеної програми для комп'ютерів класу PC-386. Усі показники статистично оброблялися за допомогою програми STATISTICA. 5.0. for Windows з включенням методу Стьюдента. Критерієм вірогідності було $p < 0,05$. Робота метрологічно забезпечена.

Результати дослідження та їх обговорення

Окситоцин проявляв свою класичну дію на шматочки міометрія. Показники амплітуди, частоти, інтегралу ско-



К — нормальне скорочення матки в умовах відсутності дії окситоцину
 10^{-3} – 10^{-8} — показник концентрації окситоцину

Рис. 2. Скоротлива активність смужки матки вагітної самиці щура в умовах дії окситоцину в різних концентраціях

БІПРОЛОЛ

Bisoprolol

Високоселективний β_1 -адреноблокатор

Показання до застосування

артеріальна гіпертензія

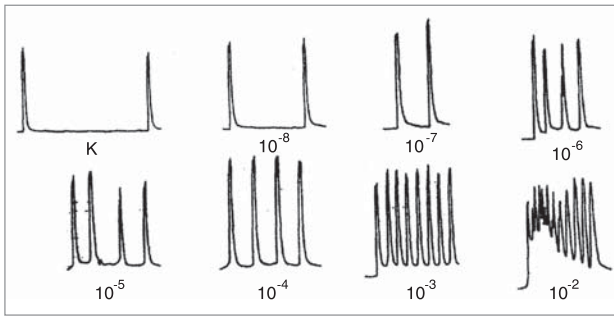
ішемічна хвороба серця (стенокардія)

хронічна серцева недостатність



зручний у застосуванні — 1 раз на добу

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату БІПРОЛОЛ Склад: 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори β -адренорецепторів. Бісопролол. Код АТХ С07А В07. **Показання.** Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця (стенокардія); хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності — серцевими глікозидами. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; гостра серцева недостатність; кардіогенний шок; АВ-блокада II та III ступеня; брадикардія; гіпотензія; тяжкі форми БА. **Спосіб застосування та дози:** 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі, бажано вранці. Максимальна добова доза — 20 мг препарату на добу. **Побічні реакції:** брадикардія (дозозалежний ефект), порушення AV-провідності, ортостатична гіпотензія; головний біль, порушення сну; кашель, бронхоспазм; алергічний риніт; диспепсія, нудота; підвищення (АСАТ, АЛАТ) у плазмі крові; реакції гіперчутливості; порушення потенції (зниження лібідо/імпотенція). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р.П. МОЗ України № UA/3800/01/01; UA/3800/01/02 від 21.10.2015. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.**



К — нормальне скорочення матки в умовах відсутності дії окситоцину 10^3-10^8 — показник концентрації окситоцину
Рис. 3. Скоротлива активність смужки матки вагітної саміці щура в умовах дії різних концентрацій окситоцину

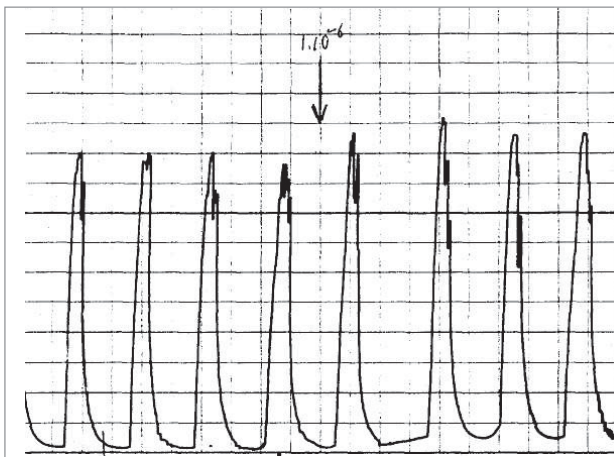


Рис. 4. Вплив препарату «Біпролол» у концентрації 1×10^{-6} моль/л на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів

рочень зі збільшенням концентрації окситоцину впевнено зростали до певної межі. За концентрації окситоцину приблизно до 10^5 ОД/л відбувалася зміна характеру цього росту. Частота скорочень починала зменшуватись при незначній зміні їх амплітуди (рис. 2).

Але показник інтегралу скорочень продовжував зростати, що свідчить про збільшення тривалості скорочень. Зростало також і тонічне напруження гладком'язових препаратів міометрія (рис. 3).

При аналізі впливу Біпрололу на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів встановлено, що в концентраціях $1 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ моль/л препарат суттєво не впливав на тонус міометрія, частоту окремих скорочень і лише незначно підвищував тонус гладком'язових препаратів. По мірі збільшення концентрації Біпрололу спостерігалось незначне збільшення амплітуди скорочень (рис. 4).

Дозозалежне збільшення амплітуди скорочень біометрія не супроводжувалось збільшенням частоти скорочень.

Відомо, що Біпролол належить до групи блокаторів β -адренорецепторів із переважним впливом на підтип β_1 -адренорецептори. Водночас, очевидно, препарат має і певний, хоча і значно менший, вплив на β_2 -адренорецептори. Цим, очевидно, і можна пояснити виявлену в наших дослідженнях здатність Біпрололу у високих концентраціях підвищувати амплітуду скорочень міометрія. Зауважимо, що вищезазначений вплив на тонус міометрія відбувається в дозах, що в еквіваленті значно перевищують середні терапевтичні.

Висновки

Наші експериментальні дослідження показують, що кардіоселективні засоби, такі як Біпролол (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), меншою мірою зв'язуються з β_2 -рецепторами і тим самим не викликають підвищення тону вагітної матки.

Біпролол (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») належить до препаратів з високою β_1 -селективністю, високою біодоступністю, низькою індивідуальною варіабельністю концентрації у плазмі, тривалим періодом напіввиведення, що в сукупності дозволяє його тривале призначення.

Великий клінічний досвід використання Біпрололу (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») у вагітних групи високого ризику з екстрагенітальною патологією доводить, що даний препарат вирізняється низькою частотою припинення прийому, відсутністю побічних ефектів з боку біохімічних, метаболічних, ниркових та гематологічних показників під час довгострокових спостережень.

Отримані дані також можуть бути використані при вирішенні питання доцільності застосування препарату «Біпролол» в якості гіпотензивного чи протиаритмічного засобу у вагітних.

ЛІТЕРАТУРА

- Abalos E., Duley L., Steyn D. W. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Jan 24; (1):CD002252.
- Evaluation of the management of heart failure in primary care / Calvert M. J., Shankar A., McManus R. J. [et al.] // Fam Pract. — 2009. — Jan 18. [PubMed — as supplied by publisher]
- Groote P., Isnard R., Clerson P. [et al.] // Eur. J. Heart Fail. — 2009. — Vol. 11 (1). — P. 85—91.
- Magee L. A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy / L. A. Magee, L. Duley // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Issue 3. Art. No.: CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.
- Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential / M. Wehling // Arzneimittelforschung. — 2010. — Vol. 60 (2). — P. 57—63.

Безопасность использования селективных бета-адреноблокаторов во время беременности (экспериментальные исследования)

А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова

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

Исследовалось влияние селективного препарата «Бипролол» на тонус и сократительную активность миометрия беременных крыс. Экспериментальные исследования показали, что кардиоселективные средства, такие как «Бипролол», меньше связываются с β_2 -рецепторами и тем самым не вызывают повышения тонуса беременной матки.

Ключевые слова: селективные бета-адреноблокаторы, беременность, экспериментальное исследование.

The safety of use of selective beta-blockers during the pregnancy (experimental studies)

A. Yu. Limanskaia, Yu. V. Davydova

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

The effect of «Biprolol» selective preparation on the tone and contractile activity of the myometrium of pregnant rats is examined. Experimental studies have shown that cardioselective agents such as «Biprolol» lower bind with β_2 -receptors and thereby not cause the tone of pregnant uterus.

Key words: selective beta-blockers, pregnancy, experimental research.

Сведения об авторах:

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 8.05.2016 г.

НОВОСТИ

Для фетальных операций будут использовать клей из моллюсков

Группа ученых из Университета Калифорнии (University of California) разрабатывает новый клей, который может использоваться при проведении фетальных операций. Они необходимы для устранения дефектов новорожденных до их появления на свет.

Такой клей необходим для заделывания отверстий в амниотическом мешке. Его повреждение может привести к вытеканию амниотической жидкости и развитию угрозы жизни для новорожденного, преждевременным родам и другим последствиям.

Филлип Мессерсмит (Phillip Messersmith) поясняет, что ткани амниотического мешка заживают не так, как большинство других тканей, а наложение швов является не самым подходящим способом устранения повреждений. Использование клея может стать доступной и эффективной альтернативой.

Исследователи изучили строение съедобной мидии *Mytilus edulis*. Известно, что двустворчатые моллюски

имеют биссусовую железу, секретирующую нити биссуса — белково-материала, которые мидии и другие двустворчатые используют для прикрепления к субстрату. При попадании в воду биссус, в состав которого входит не менее 10 белков, застывает. Ученые изучили белковый состав и выяснили, что важную роль в способности биссуса застывать в воде играет дигидрофенилаланин. Для создания клея, предназначенного для проведения фетальных операций, они синтезировали искусственный аналог этой аминокислоты, использовав его в качестве одного из компонентов.

Ученые также разработали методику проведения фетальных операций и уже протестировали ее на животных. Авторы предложили покрывать место предполагаемого прокола специальным клеем, который будет покрывать как стенку матки, так и участок плодной оболочки. После формирования такой «заплатки» они смогут проникнуть внутрь амниотического мешка

Источник: med-expert.com.ua

Тезисы научно-практической конференции «АКУШЕРСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ — ВЫЗОВ XXI ВЕКА»,

25 марта 2016
г. Киев

На сегодня сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, при этом занимают первое место среди причин материнской заболеваемости и смертности. Если раньше основными проблемами клиники экстрагенитальной патологии были врожденные и приобретенные пороки сердца, то сегодня к этим проблемам прибавились те, что связаны с увеличением возраста матерей и нарастанием совокупности факторов риска: ожирение, гипертония, сахарный диабет 2-го типа. Все это диктует необходимость разрабатывать новые подходы и методы оказания специализированной помощи таким беременным с участием врачей разных специальностей.

Именно этому была посвящена научно-практическая конференция «Акушерская кардиология — вызов XXI столетия», которая состоялась впервые в Украине 25 марта 2016 г. в г. Киеве. В работе конференции приняли участие более 200 отечественных специалистов: акушеров-гинекологов, педиатров, врачей семейной практики, кардиологов и кардиохирургов из разных регионов Украины.

Участникам данного форума были представлены результаты последних достижений и разработок мультидисциплинарной команды в организации оказания специализированной перинатальной и кардиохирургической помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией.

Впервые принцип мультидисциплинарного подхода в рамках межсекторального взаимодействия институтов НАМН Украины была введен в 2013 г. В соответствии с принципами, изложенными в рекомендациях Европейского общества кардиологов, в которых отражены научно обоснованные и имеющие убедительную доказательную базу результаты исследователей ведущих стран мира, специалисты ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины создали научно-практический фундамент, позволивший объединить лидирующие отечественные разработки и международный опыт, что может рассматриваться, как резерв снижения показателей материнской и фетальной смертности.

Научно-практическую конференцию открыл В.И. Цымбалюк, Президент НАМН Украины, академик

НАМН Украины. Он отметил, что сегодня в Украине создана и эффективно работает мультидисциплинарная команда, способная оказать специализированную перинатальную помощь женщинам с сердечно-сосудистой патологией на уровне стандартов ведущих стран мира, в том числе и в учреждении кардиохирургического профиля.

В своем выступлении В.В. Лазорилинец, директор Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, отметил, что в Украине создана мультидисциплинарная команда «акушерская кардиология», научно-практический концепт которой — направление в акушерстве, перинатологии, педиатрии, кардиологии и кардиохирургии, которое охватывает весь спектр оказания квалифицированной помощи беременным и новорожденным с сердечно-сосудистой патологией на этапах планирования беременности, гестации, родов и в послеродовом периоде.

Высокую оценку работе созданной команды дал Ю.Г. Антипкин, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», академик НАМН Украины. Он отметил, что в институте оказывается помощь наиболее тяжелым женщинам и детям из всех регионов Украины, в том числе и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, потенциал сотрудников и учреждения позволяет решать самые сложные научные, практические и организационные проблемы.

Объединение науки и практики было подтверждено проведением ультразвукового обследования беременных с пороками сердца и магистральных сосудов. Всех желающих получить такое обследование консультировали: руководитель отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Ирина Сергеевна Лукьянова и заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины, кандидат медицинских наук Вячеслав Михайлович Бешляга.

І.О. Дітківський, Ю.В. Єрмолович, І.С. Лук'янова, Ю.В. Панічкін Ендоваскулярні втручання у вагітних жінок з вродженими вадами серця

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

Часто діагноз вродженої вади серця (ВВС) встановлюється в жінки вже після настання вагітності під час детального обстеження. При можливості, перевага надається консервативному лікуванню ВВС під час вагітності, з подальшим оперативним втручанням після пологів. Але існує категорія вагітних, у яких консервативне лікування неефективне,

а перебіг ВВС під час вагітності створює загрозу життю та здоров'ю як матері, так і плода. У таких випадках необхідне хірургічне або ендоваскулярне лікування. При можливості, перевага надається другому, менш травматичному методу.

Пацієнти та методи. В Інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова у період 2004–2015 р. прооперо-

вано ендovasкулярно 14 вагітних жінок із ВВС. Вісім (57%) хворих мали стеноз легеневої артерії (ЛА) з ознаками декомпенсації правого шлуночка і градієнтом систолічного тиску на клапані ЛА понад 80 mm Hg; їм проведено рентгеноваскулярну дилатацію стенозу ЛА. Чотири (29%) жінки мали коарктацію аорти (КоА), що викликала артеріальну гіпертензію, яку неможливо було компенсувати медикаментозно, та гіперперфузію нижньої частини тіла, у т.ч. плода; їм проведено пряме стентування КоА. Дві (14%) вагітні мали відкриту артеріальну протоку (ВАП) з легеневою гіпертензією за рахунок вираженої гіперволемії малого кола кровообігу та значну дилатацію лівих відділів серця з порушенням ритму серця у вигляді пароксизмальної форми тріпотіння передсердь; їм проведено закриття ВАП оклюдером. Ендovasкулярні втручання проведено жінкам у період від 11 до 30-го тижня вагітності. Під час операцій з метою запобігання нанесення шкоди плоду застосовано такі заходи: захист черевної порожнини за допомогою свинцевого фартуха; мінімізація рентгеновського опромінювання під час операції; обмеження кількості введеної рентгенконтрастної речовини до мінімально необхідної; місцеве знеболення; контроль стану плода до і після проведення операції.

Результати. Ефективність операцій досягнута у 13 (93%) випадках, в одній (7%) хворій з КоА градієнт тиску не вдалося знизити до безпечних показників. Ускладнення отримали у двох (14%) випадках, ми пов'язуємо їх з маленьким строком вагітності. Перебіг вагітності не ускладнився у всіх жінок, прооперованих із приводу стенозу ЛА, незалежно від строку вагітності. В одній жінки, оперованої з приводу КоА, на 19-му тижні вагітності виникла загроза переривання вагітності на другий післяопераційний день із причини надризу навколоплідного міхура і підтікання вод. Вагітна була переведена в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» для подальшого лікування, яке виявилось ефективним. У вагітній, прооперованій з приводу ВАП, у терміні вагітності 11 тижнів відбулося спонтанне переривання вагітності на наступний день після операції.

Висновки. Рентгеноваскулярне лікування ВВС у вагітних жінок можливе, але показане тільки у випадках, коли стан жінки загрожує декомпенсацією, а медикаментозне лікування не ефективне. Втручання потрібно відкладати на максимально допустимий безпечний строк.

Б.Б. Кравчук, В.П. Залевський, М.М. Петканич, О.З. Парацій, А.Ю. Лиманська Застосування радіочастотної катетерної абляції в лікуванні тахіаритмій у вагітних

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

Мета — проаналізувати результати застосування радіочастотної катетерної абляції (РЧКА) у лікуванні тахікардій у вагітних пацієнток.

Пацієнти та методи. У лабораторії електрофізіологічних та гемодинамічних досліджень з рентгеноопераційною ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова» у період 2008–2015 рр. у 14 послідовних вагітних пацієнток проведено РЧКА. Середній вік пацієнток становив $25 \pm 2,4$ року. Середній термін вагітності — $21,2 \pm 6,4$ тижня. Пацієнтки надійшли з такими діагнозами: синдром Вольфа—Паркінсона—Уайта (ВПУ) — 4, суправентрикулярна ре-ентрі тахікардія — 4, ектопічна шлуночкова тахікардія — 2, часта шлуночкова екстрасистолія, нестійка шлуночкова тахікардія — 4. У всіх пацієнток не виявлено структурних захворювань серця.

РЧКА проведено за класичною методикою в рентгеноопераційній під флюороскопічним контролем. Використано режим флюороскопії з найнижчою потужністю.

Втручання проведено в умовах місцевої анестезії в поєднанні з внутрішньовенним введенням низьких доз транквілізаторів.

Результати. Усім пацієнткам вилучено субстрат аритмії. З чотирьох пацієнток із синдромом ВПУ ліва латеральна локалізація додаткового шляху проведення (ДШП) була у трьох випадках, задньосептальна — в одному. У двох пацієнток з атріовентрикулярною реципрокною тахікардією вилучено прихований ДШП лівої латеральної локалізації. Вилучення повільного шляху проведення атріовентрикулярного вузла при атріовентрикулярній вузловій тахікардії проведено у двох пацієнток.

РЧКА вогнища шлуночкової ектопії у вихідному тракті правого шлуночка виконано у двох пацієнток, субстрат шлуночкової ектопічної тахікардії вилучено з трансортального доступу з лівого синуса Вальсальви у двох жінок. Середній час втручання становив 57 ± 14 хв. Середня поглинута доза іонізуючого випромінювання під час РЧКА дорівнювала $78,4 \pm 15,4$ мГр, при середній тривалості часу рентгеноскопії — $15,2 \pm 5,6$ хв. Під час рентгеноскопії використано 1-мм свинцевий захисний екран, який накладався на черевну та тазову ділянку вагітної. Середня кількість аплікацій становила 15 ± 5 з енергією 35 Ват.

Усі пацієнтки виписані зі стаціонару на наступний день після РЧКА. Ранніх післяопераційних ускладнень не виявлено. Проведення РЧКА не мало негативного впливу на подальший перебіг вагітності.

Висновки. У зв'язку з потенційною токсичністю антиаритмічної терапії у вагітних РЧКА субстрату аритмії є методом вибору у високосимптоматичних пацієнток.

РЧКА — найефективніший спосіб профілактики ускладнень під час вагітності та пологів із боку серцево-судинної системи в даній групі пацієнтів.

Для уникнення небажаного тривалого рентгеновського опромінення плода рекомендовано проведення РЧКА бригадою фахівців експертного класу.

В умовах сучасної електрофізіологічної лабораторії обладнаної цифровим ангиографом при адекватному анестезіологічному супроводі РЧКА субстрату тахіаритмій у вагітних є технічно безпечною та ефективною операцією.

В.В. Лазоришинець, К.В. Руденко, В.В. Шаповалова, Л.О. Невмержицька Перипортальна (післяпологова) кардіоміопатія: можливості діагностики та лікування

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

Перипортальна (післяпологова) кардіоміопатія (ПКМП) — одна з форм дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), для якої характерний розвиток ознак серцевої недостатності протягом останнього місяця вагітності або перших 5 місяців після пологів (Elliott P. et al., Eur. Heart J.).

Частота поширеності ПКМП становить 1 на 3000–4000 вагітностей. ПКМП є наслідком оксидативного стресу, який призводить до протеолітичного руйнування пролактину з утворенням потужного ангіоспастичного фактора і проапоптотичних фрагментів.

Пацієнти та методи. Усім пацієнткам із ПКМП проводять такі лабораторні та інструментальні дослідження: загальноклінічні та біохімічні аналізи крові, загальний аналіз сечі, аналіз крові на TORCH-інфекцію, мозковий натрійуретичний пептид (NT-proBNP), вміст у плазмі крові тропоніна-T, коагулограму, ЕКГ, холтеровське моніторування, ЕхоКГ, виміри міжшлуночнової та внутрішньошлуночнової асинхронії, вектор ЕхоКГ, КВГ, КТ коронарних судин, МРТ серця.

Для лікування пацієнтів із ПКМП застосовують медикаментозну терапію, електрофізіологічні, еферентні та хірургічні методи лікування.

Клінічний випадок. Хвора С., 39 років, ФК по НУНА ІІ, звернулася зі скаргами на задишку та серцебиття. Погіршення стану відмітила після перенесеної ГВРІ на 32–33-му тижні вагітності, ІV пологи 2 міс. тому на 38–39-му тижні. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС — 107 уд./хв., ПБЛНПГ. ЕХО КГ: регургітація МК — ++, регургітація ТК — ++, КДО — 263 мл, КСО — 173 мл, УО — 80 мл, ФВ — 28%, тиск у ПШ — 60 мм Нг.

Пацієнтці призначено медикаментозну терапію серцевої недостатності відповідно до протоколів та виконано три сеанси каскадної плазмафільтрації. Після лікування пацієнтка перейшла в ІІ ФК по НУНА, суб'єктивно відмітила поліпшення стану, зменшення задишки, підвищення толерантності до фізичних навантажень. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС — 63 уд./хв. ЕХО КГ: регургітація МК — +, регургітація ТК — (+), КДО — 214 мл, КСО — 138 мл, УО — 85 мл, ФВ — 40%, тиск у ПШ — 36 мм Нг.

Висновки. Пацієнтки з ПКМП мають позитивний прогноз щодо одужання за умови надання вчасної та адекватної медичної допомоги.

В.В. Лазоришинець¹, С.О. Сіромаха¹, К.В. Руденко¹,
Л.М. Прокопович¹, Ю.В. Давидова², А.Ю. Ліманська²

Екстрена кардіохірургічна та акушерська тактика у вагітних групи високого кардіального ризику

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

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

Вагітність викликає зміни серцево-судинної системи. У зв'язку з чим у пацієнток із кардіальною патологією збільшується ризик невиношування вагітності, а також ускладнень під час вагітності. У 1–3% вагітних на момент початку вагітності існують захворювання серця або діагноз встановлюється під час вагітності. В Україні це становить 13500–18000 випадків на рік. Група особливого ризику — вагітні з життєзагрозливими патологіями серцево-судинної системи. Так, щорічно в Україні реєструється 6–8 випадків материнської смертності від ускладнень аневризм аорти.

Мета — знизити рівень малюкової та материнської смертності шляхом застосування мультидисциплінарного підходу до лікування жінок фертильного віку з життєзагрозовою кардіальною патологією.

Пацієнти та методи. З 2013 р. в Україні, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, функціонує мультидисциплінарна допомога вагітним із кардіальною патологією. Стратифікація ризику виникнення кардіальних подій у жінок визначена за міжнародними шкалами WHO та ZAHARA. Виявлена група вагітних із патологією серцево-судинної системи, що потребувала екстреного та

невідкладного кардіохірургічного втручання (ZAHARA 3,5, WHO ІІ–ІV клас). До даної групи увійшли 10 пацієнток із такими патологіями: тромбозом штучного клапана серця, розшируванням аорти, життєзагрозливими порушеннями ритму серця, критичними набутими вадами серця, які супроводжуються вираженою клінічною симптоматикою та серцево-судинною недостатністю. Цим жінкам виконано три хірургічні втручання зі штучним кровообігом (ШК), чотири — без ШК, три рентгенендоваскулярні втручання. До цієї групи пацієнток можуть бути віднесені також вагітні з тромбоемболією легеневої артерії, гострим коронарним синдромом, гострим інфекційним ендокардитом із наявністю масивних вегетацій.

Висновки. Життєзагрозливі стани у вагітних є основною причиною материнської смертності та потребують кардіохірургічних втручань в екстреному порядку. Мультидисциплінарний підхід до консультування таких жінок у прекоцепційному періоді, на різних термінах вагітності та перинатальному періоді, дасть змогу знизити ризик великих кардіальних подій, а відповідно і ризик материнської та малюкової смертності.

УДК 576.8.097.34

А.И. Ищенко, Н.К. Деменина, А.В. Милевский

Гиперкоагуляционные состояния

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):25-27; doi 10.15574/PP.2016.66.25

Беременность вызывает ряд физиологических изменений, которые влияют на гематологические показатели, прямым или косвенным путем. Основной причиной повышенного риска развития тромбозмболии во время беременности является гиперкоагуляция, которая, вероятней всего, возникает с целью защитить женщину от кровотечения вследствие выкидыша и родов. У женщины риск развития тромбозмболии во время беременности и в послеродовом периоде повышается в 4–5 раз. Восемьдесят процентов тромбозмболических осложнений во время беременности являются венозными, с частотой от 0,49 до 1,72 на 1000 беременностей. Факторы риска включают тромбоз в анамнезе, наследственные и приобретенные тромбофилии, возраст матери более 35 лет, некоторые медицинские условия, а также различные осложнения беременности и родов. Определение причины гиперкоагуляции может помочь в выборе и длительности лечения тромбоза. В литературе нет достаточных данных об исследованиях, связанных с применением антикоагулянтов во время беременности. Целью данного научного обзора является логическое определение и помощь в выборе тактики лечения гиперкоагуляционных состояний.

Ключевые слова: гиперкоагуляционные состояния, беременность, антифосфолипидный синдром, тромбофилия, гемостаз, кровотечение.

Нормальная беременность сопровождается изменениями в свертывающей и фибринолитической системах. К ним относятся уменьшение числа тромбоцитов, увеличение ряда факторов свертывания крови, снижение уровня белка S, значительное падение активности активированного протеина С и ингибирование фибринолиза. Эти изменения могут иметь большое значение для снижения интранатальной потери крови, но они определяют повышенный риск развития тромбозмболии во время беременности и в послеродовом периоде.

Нормальная беременность связана с серьезными изменениями во многих аспектах гемостаза, и все это способствует поддержанию функции плаценты во время беременности и предотвращению чрезмерной кровопотери во время родов.

Большинство изменений свертывания крови и фибринолиза приводят к состоянию гиперкоагуляции [7,19]. Это явление защищает женщину от кровотечения во время родов, но предрасполагает ее к тромбозмболии во время беременности и в послеродовом периоде. Изменения в системе свертывания крови при нормальной беременности закономерно соответствуют постоянному процессу незначительного внутрисосудистого свертывания [15].

Предварительно существующие коагулопатии могут повлиять на течение беременности, и характер коагулопатии также может изменяться на фоне беременности. Изменения в коагуляции влияют на методы и подход к анальгезии и анестезии у пациенток с гипокоагуляционными расстройствами.

Тромбоцитопения является наиболее распространенным нарушением гемостаза, который встречается во время беременности [18].

У многих здоровых женщин (около 10%) на поздних сроках беременности это нарушение связано с тромбоцитопенией. По крайней мере, частично это происходит из-за гемодилюции, но увеличение среднего объема тромбоцитов свидетельствует о том, что происходит компенсация состояния прогрессирующей деструкции тромбоцитов [21]. Дополнительным доказательством активации тромбоцитов в естественных условиях на поздних сроках беременности является повышение концентрации b-тромбоглобулина и производных тромбоксана A2 [12,13].

Во время беременности концентрация факторов свертывания крови VII, VIII, IX, X, XII и фактора Виллебранда значительно повышается, что сопровождается соответствующим увеличением концентрации фибриногена плазмы. Фибриноген плазмы часто увеличивается до более чем 600 мг/дл в конце беременности [14,17,18,19].

Фактор Виллебранда и фактор VIII повышаются на поздних сроках беременности, когда активность свертывания крови примерно в два раза выше, чем у небеременных женщин [5]. Несколькими авторами [5,9,10] сообщается о незначительном увеличении концентрации фактора IX во время беременности, как и уменьшении фактора XI. После первоначального увеличения фактора XIII его уровень падает постепенно, достигая 50% от нормального уровня вне беременности. Факторы II и V существенно не изменяются во время беременности [11,12].

Гиперкоагуляция может быть определена как склонность к тромбозу в результате определенных наследственных и/или приобретенных молекулярных дефектов. Клинические проявления гиперкоагуляции могут быть катастрофическими и даже приводить к летальному исходу. За последние 20 лет было выяснено происхождение большинства гиперкоагуляционных состояний. В настоящее время гиперкоагуляционные нарушения могут быть правильно диагностированы у приблизительно 90% больных. Установление причины гиперкоагуляции может определить тип и продолжительность лечения для ассоциированного тромбоза. Нахождение генетических дефектов коагуляции позволяет протестировать всех членов семьи [8,14,17].

Чаще всего тромбоз является результатом более чем одного «толчка». Например, пациенты с нарушением свертываемости в связи с фактором V могут не проявлять симптоматики, пока они не начнут принимать оральные контрацептивы. Пациенты с дефицитом антитромбина могут не иметь каких-либо проявлений, пока они не подвергнутся лечению грыж [11,21].

Кроме того, наличие нескольких генетических дефектов коагуляции в большей мере предрасполагает к развитию тромбоза, чем наличие одного дефекта. Некоторые дефекты, как известно, являются более мощными предикторами, чем другие. Поэтому гиперкоагуляция — это, скорее, сочетание множества факторов, которые могут или не могут привести к тромбозу под влиянием стрессов окружающей среды и зависят от силы и количества предрасполагающих факторов [3,16].

В основе формирования гиперкоагуляционных состояний лежит активация механизмов свертывания крови при сохраненном сбалансированном противодействии противосвертывающих систем. Только в тех случаях, когда противосвертывающие механизмы сдерживают повышенную активность свертывающей системы крови, создаются условия формирования клинико-лабораторной картины гиперкоагуляционных состояний [2,19].

Ниже приведены состояния, вызывающие гиперкоагуляцию, и их приблизительная частота. Случаи могут варьировать в зависимости от этнического происхождения лиц, находящихся в определенной географической зоне: антифосфолипидный синдром (28%), активированная резистентность белка С (25%), повышение фактора свертываемости VIII (25%), малигнизация (15%), агрегация тромбоцитов (14%), гомоцистеинемия (10%), дисфибриногенемия (1,5%) [7,13,19,20].

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, клиническими проявлениями которого являются венозные и/или артериальные тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения и синтез антифосфолипидных аутоантител (АФА) [3]. Первые АФС был описан примерно три десятилетия назад G. Hughes, в зарубежной литературе часто упоминается по имени автора [19,20].

На сегодняшний день АФС является одной из самых актуальных проблем в акушерской практике. Клиническими проявлениями АФС в акушерстве являются синдром потери плода, задержка внутриутробного развития плода, HELLP-синдром, маловодие, плацентарная дисфункция, преждевременные роды, гестоз (преэклампсия и эклампсия) [4]. Синдром потери плода на сегодняшний день рассматривается как специфический маркер АФС. Прерывание беременности при АФС может произойти на любом сроке беременности, и очень часто самопроизвольный выкидыш является единственным симптомом, позволяющим заподозрить АФС у пациентки [4].

Высокий риск неблагоприятных акушерских исходов при АФС диктует необходимость планирования беременности у данных пациенток, тщательного подбора медикаментозной терапии и постоянного контроля состояния матери и плода [20].

Установлено, что беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции, причем в III триместре и, особенно, перед родами наблюдается выраженное преобладание процессов свертывания крови над процессами фибринолиза. Усиление коагуляционного потенциала в конце III триместра происходит за счет повышения концентрации фибриногена (фактор I). О возрастании потенциала свертывания крови в конце беременности свидетельствует почти двукратное повышение уровня фибриногена — до 4 г/л и более, несмотря на увеличение объема плазмы [2].

Параллельно с увеличением содержания фибриногена отмечается относительное снижение активности фактора III (фибринстабилизирующего фактора) в среднем на 50%, что не нарушает его гемостатической функции, но облегчает процесс фибринолиза локальных отложений фибрина [5].

Исходная физиологическая гиперкоагуляция крови, достигающая максимального развития к концу III триместра, обеспечивает локальный гемостаз в матке после родов. В динамике беременности в организме развивается гиперволемия и снижается периферическое сосудистое сопротивление. Эти механизмы носят адаптационно-защитный характер у здоровых беременных. В случае же патологии, приводящей к активации системы гемостаза, они теряют свою защитную функцию и способствуют усугублению нарушений, происходящих в системе мать—плацента—плод [2,6].

Данные зарубежных авторов свидетельствуют о том, что в общей популяции гиперкоагуляционные состояния при АФС встречаются у 5% населения, среди которых преобладают лица молодого возраста. Заболевание встречается у детей и даже у новорожденных [16,17].

В общей популяции АФС чаще выявляют у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1), что, вероятно, обусловлено большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани [1].

Лечение больных с АФС, у которых был тромбоз, состоит в долгосрочной антикоагуляции, пока не будет достигнуто стойкое отсутствие антител в течение, по крайней мере, полугода. Препаратом выбора является низкомолекулярный гепарин. Нет четких показаний для терапии у бессимптомных лиц. Тем не менее, терапия аспирином была бы разумной, потому что риск тромбоза в этой группе населения выше, чем в других. Другие виды лечения, такие как кортикостероиды, циклофосфамид и плазмаферез, были использованы в случаях выраженного проявления болезни, но их роль в рутинном применении не установлена [6].

Повышение уровня гомоцистеина, как известно, является фактором риска развития артериальной и венозной тромбоэмболии и гибели плода. Гомоцистеин является промежуточным продуктом метаболизма метионина и, следовательно, повышенный уровень его может быть результатом недостаточности цистатионин-β-синтазы, гомозиготной экспрессии термоллабильных форм метилентетрагидрофолатредуктазы или дефицита фолиевой кислоты. Частота увеличения уровня гомоцистеина — от 5% до 10% в популяции [10].

Гиперкоагуляционные состояния при гематогенных тромбофилиях часто сопровождаются формированием тромбозов. Основными факторами могут быть дефицит антитромбина III, аномалии системы протеина С и протеина S, мутантный фактор V, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы и гипергомоцистеинемии, мутантный протромбин, мутации интегрин, наличие волчаночного антикоагулянта — аутоантител к фосфолипидам, синдром резко повышенной агрегации тромбоцитов — «липких тромбоцитов», существенное повышение уровня или мультимерности фактора Виллебранда и активности VIII фактора, высокий уровень XIII фактора [5,17].

Терапия гиперкоагуляционных состояний проводится с обязательным учетом варианта и причин, приведших к их возникновению. Общими лечебными принципами являются применение различных комбинаций терапевтических средств и подходов: в/в введение (инфузоматом) нефракционированного гепарина; низкомолекулярные гепарины; непрямые антикоагулянты (синкумар, пелентан и др.); сулодексид; антиагреганты (аспирин, тиклид); вазапостан; витамины B12, B6, фолиевая кислота; коринфар; никотиновая кислота [2,8,14].

Диагностика и лечение пациентов с подозрением на наличие гиперкоагуляции не может быть обобщена в это время. Врач должен учитывать множество факторов при диагностике гиперкоагуляционных состояний, чтобы выбрать оптимальный курс лечения [18].

ЛИТЕРАТУРА

- Beller F. K. The coagulation and fibrinolytic enzyme systems in normal pregnancy and the puerperium / F. K. Beller, C. Ebert // Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol. — 1982. — Vol. 13. — P. 177—97.
- Bick R. L. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability / R. L. Bick, H. Kaplan // Med. Clin. North. Am. — 1998. — Vol. 82. — P. 409—458.
- Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy / J. Bonnar // Haemostasis and Thrombosis / Bloom A. L., Thomas D. P. editors. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1987. — P. 570—84.
- Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in the normal pregnancy and the puerperium / Bremme K., Ostlund E., Almqvist I. [et al.] // Obstet Gynecol. — 1992. — Vol. 80. — P. 132—7.
- Activated protein C sensitivity. Protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy / Clark P., Brennan J., Conkie J. A. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 79. — P. 1166—70.
- Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis / den Heijer M., Rosendaal F. R., Blom H. J. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 80. — P. 874—877.
- The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation / De Stefano V., Martinelli I., Mannucci P. M. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 801—806.
- Plasma fibrinogen and b-thromboglobulin in pre-eclampsia and pregnancy hypertension / Douglas J. T., Shah M., Lowe G. D. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1982. — Vol. 47. — P. 54—5.
- Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy is mainly derived from platelets / Fitzgerald D. J., Mayo G., Catella F. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 157. — P. 325—30.
- D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA / Franchalanci I., Comeglio P., Liotta A. A. [et al.] // Thromb. Res. — 1995. — Vol. 78. — P. 399—405.
- Increased intravascular coagulation associated with pregnancy / Gerbasi F. R., Bottoms S., Farag A., Mammen E. // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75. — P. 385—9.
- De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature / Gordon O., Almagor Y., Fridler D. [et al.] // Semin. Arthritis. Rheum. — 2014. — Vol. 13. — P. S0049—0172(14)00051—1.
- Greer I. A. Haemostasis and thrombosis in pregnancy / I. A. Greer // Haemostasis and thrombosis / Bloom A. L., Forbes C. D., Thomas D. P., Tuddenham E. G. D., Editors. — 3rd ed. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1994. — P. 987—1015.
- Letsky E. A. Coagulation Problems During Pregnancy / E. A. Letsky. — Churchill Livingstone, Edinburgh, 1985.
- International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 295—306.
- Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment / Salomon O., Steinberg D. M., Zivelin A. [et al.] // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 511—518.
- The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review / Sciascia S., Sanna G., Khamashta M. A. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — Vol. 18. — P. 205—663.
- Singh A. K. Lupus nephritis and the anti-phospholipid antibody syndrome in pregnancy / A. K. Singh // Kidney International. — 2000. — Vol. 58, № 5. — P. 2240—2254.
- Haemostasis in normal pregnancy / Stirling Y., Woolf L., North W. R. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1984. — Vol. 52. — P. 176—82.
- Wallemburg H. C. S. Platelet lifespan in normal pregnancy as determined by a non-radioisotopic technique / H. C. S. Wallemburg, P. H. Van Kessel // Br. J. Obstet Gynaecol. — 1978. — Vol. 85. — P. 33—6.

Гіперкоагуляційні стани

А.І. Іщенко, Н.К. Деменіна, А.В. Милевський

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

Вагітність зумовлює ряд фізіологічних змін, що мають як прямий, так і непрямий вплив на гематологічні показники. Головною причиною підвищеного ризику розвитку тромбоемболії під час вагітності є гіперкоагуляція, яка, найвірогідніше, виникає з метою захистити жінку від кровотечі внаслідок викидня і пологів. У жінки ризик розвитку тромбоемболії під час вагітності та у післяпологовий період підвищується у 4–5 разів. Вісімдесят відсотків тромбоемболічних ускладнень під час вагітності є венозними, з частотою від 0,49 до 1,72 на 1000 вагітностей. Чинники ризику включають тромбоз в анамнезі, спадкові та набуті тромбофілії, вік матері понад 35 років, деякі медичні умови, а також різні ускладнення вагітності і пологів. Визначення причини гіперкоагуляції може допомогти у виборі і тривалості лікування тромбозу. У літературі немає достатніх даних щодо досліджень, пов'язаних із застосуванням антикоагулянтів під час вагітності. Метою даного наукового огляду є логічне визначення і допомога у виборі тактики лікування гіперкоагуляційних станів.

Ключові слова: гіперкоагуляційні стани, вагітність, антифосфоліпідний синдром, тромбофілія, гемостаз, кровотеча.

Hypercoagulable states

A. I. Ishchenko, N. K. Demenina, A. V. Milevskiy

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

Pregnancy causes a number of physiological changes, which affect the hematologic parameters, either directly or indirectly. The main reason for the increased risk of thromboembolism during pregnancy is hypercoagulability, which is likely to occur in order to protect a woman from bleeding due to miscarriage and childbirth. Woman's risk of thromboembolism during pregnancy and the postpartum period is increased by 4–5 times. Eighty percent of thromboembolic complications during pregnancy are venous, with a frequency of 0.49 to 1.72 per 1000 pregnancies. Risk factors include a history of thrombosis, hereditary and acquired thrombophilia, maternal age over 35, some medical conditions, as well as various complications of pregnancy and childbirth. Determining the cause hypercoagulability may help in choosing the duration and treatment of thrombosis. In the literature, there is no sufficient data of tests involving the use of anticoagulants during pregnancy. The purpose of this scientific review is a logical definition and assistance in choosing the treatment tactics hypercoagulable syndrome.

Key words: hypercoagulable states, thrombophilia, pregnancy, haemostasis, antiphospholipid syndrome, bleeding.

Сведения об авторах:

Іщенко Анна Ивановна — ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-82-87.

Деменіна Надежда Каземіровна — ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-82-87.

Милевський Александр Валерієвич — к.мед.н., врач высшей квалификационной категории, ст.н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-43.

Статья поступила в редакцию 1.06.2016 г.

УДК 618.3+616-053.31+616.61:616-084.98

А.Ю. Лиманская, Е.В. Шевчук, А.А. Огородник, Ю.В. Давыдова
Прекоцепционная профилактика инфекций мочевых путей
у женщин группы высокого риска: резерв снижения
перинатальных и акушерских осложнений

ГУ «Институт педиатрии, акушерства та гинекологии НАМН Украины» Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):28-31; doi 10.15574/PP.2016.66.28

Цель: изучить эффективность применения препарата «Новокс» производства компании «Органосин» в прекоцепционном лечении инфекций мочевых путей у женщин, имеющих люпус-нефрит и гестационный пиелонефрит в анамнезе.

Материалы и методы. Обследовано 30 женщин с наличием гестационного пиелонефрита в анамнезе и 15 женщин с люпус-нефритом. Критерием включения было наличие хотя бы одного клинического симптома (боль в поясничной области, дизурия, боль в надлонной области) в сочетании с микробиологическими критериями: число лейкоцитов в моче более 10–15 в поле зрения; число колониеобразующих единиц микроорганизма >10⁴; чувствительность к левофлоксацину по результатам посевов мочи. Объем обследования: общий анализ мочи, посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам, клинический и биохимический анализ крови, ультразвуковое обследование почек. Все обследуемые получали Новокс по 500 мг однократно в течение 5–7 дней, а также пробиотик «Пробиз Фемина» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 14 дней.

Результаты. После проведенного лечения препаратом «Новокс» в сочетании с пробиотиком «Пробиз Фемина» отмечено прогрессивное снижение степени бактериурии, что проявлялось при исследовании анализа мочи отсутствием бактерий и снижением количества лейкоцитов. Также регрессировали воспалительные изменения в периферической крови. При проведении контрольных посевов мочи через 10 дней после лечения и спустя месяц не выявлено роста патогенной микрофлоры в значимых титрах.

Выводы. Новокс (левофлоксацин) рекомендован к применению в прекоцепционной профилактике и терапии инфекционных заболеваний мочевой системы женщин группы высокого риска. Использование микробной интерференционной терапии с применением современного пробиотика Пробиз Фемина приводит к значительному улучшению микробиоценоза кишечника при антибиотикотерапии, снижению контаминации кишечника и влагалища, что позволяет перенести лечение препаратом Новокс без ухудшения качества жизни.

Ключевые слова: прекоцепционная подготовка, инфекции мочевых путей, люпус-нефрит, гестационный пиелонефрит, Новокс, Пробиз Фемина, левофлоксацин.

Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) представляют серьезную проблему для здоровья миллионов людей: ежегодно в Западной Европе регистрируются более 10 млн случаев ИМП. Спектр возбудителей при неосложненных инфекциях верхних и нижних отделов мочевыделительного тракта практически одинаков. При этом *Escherichia coli* является причиной заболевания в 70–95% случаев, а *Staphylococcus saprophyticus* — в 5–10%. Также выделяются и другие микроорганизмы рода *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella spp.* (уровень доказательности 2b). Особое внимание уделяется пациентам, относящимся к группе высокого риска по развитию инфекций мочевых путей. Дополнительной проблемой, значительно усложняющей лечение ИМП, является высокая устойчивость микроорганизмов к большинству антибактериальных препаратов, длительно применяющихся в урологической практике. Лечение инфекций мочевых путей подразумевает проведение эффективной и своевременной антибактериальной терапии при условии восстановления нормальной уродинамики и преследует цель профилактики уросепсиса и возникновения рецидивов.

Следует обратить внимание на то, что многие виды бактерий способны паразитировать внутриклеточно, проявляя тропность к различным клеткам хозяина (факультативный паразитизм). Кишечная палочка, вызывающая инфекционные заболевания мочевых путей, едва ли не в 100% случаев может паразитировать в клетках эпителия и макрофагов, создавая внутриклеточные бактериальные сообщества. Наличие фимбрий и ферментативная активность микроорганизмов обеспечивают им проникновение в клетку или межклеточное пространство.

У пациенток с сопутствующей экстрагенитальной патологией, относящихся к группе высокого риска, часто

наблюдаются персистенция возбудителя или обострения заболевания, что связано с определенными биологическими свойствами микроорганизмов и дефектами в системе защиты больного. Снижая вирулентность и изолируясь в очагах локального иммунодефицита, бактерии могут уклоняться от факторов защиты человека. Способность микроорганизмов приспосабливаться к постоянно меняющимся условиям существования особенно проявляется при антибиотикотерапии и приводит к обесцениванию целых классов антибиотиков в результате селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

Препаратами выбора для лечения ИМП во всем мире являются антибактериальные препараты группы фторхинолонов. В связи с ростом числа больных с тяжелыми заболеваниями, а также с различными нарушениями иммунной системы, быстрое бактерицидное действие в отношении большинства чувствительных к левофлоксацину (Новокс) микроорганизмов имеет особое значение.

Также левофлоксацин, подобно макролидам и в отличие от β -лактамов и аминогликозидов, проявляет высокую активность в отношении внутриклеточных возбудителей. Следующее достоинство левофлоксацина — уничтожение возбудителей с минимальным высвобождением различных компонентов бактериальных клеток. Важную роль играет наличие постантибиотического эффекта.

В последние годы для лечения ряда инфекций с успехом используют короткие курсы левофлоксацином в высокой дозе. Они были предложены для повышения бактерицидной активности антибиотика (которая зависит от его концентрации) и снижения риска возникновения резистентности. В США такие курсы (прием левофлоксацина в дозе 500–750 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней) официально одобрены для лечения больных ≥ 18 лет с осложненными инфекциями мочевых путей



НОВОКС®-500

НОВОКС®-750

NOVOX®

левофлоксацину гемідрат

ФТОРХІНОЛОН ПРИЦІЛЬНОГО ВЛУЧЕННЯ!

- ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит)
- інтраабдомінальні і уrogenітальні інфекції!



Склад: діюча речовина: levofloxacin; 1 таблетка містить левофлоксацину гемідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг або 750 мг; **Фармакогруппа:** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолон. Код АТХ J01M A12. **Показання:** Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: – ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит); – ускладнені та неускладнені гінекологічні інфекції; – інфекції шлунка та м'язів тканин; – хронічний бактеріальний простатит; – септицемія/бактеріємія; – інтраабдомінальні інфекції; – гострий синовіт; – загострення хронічного бронхіту; – неоскладнені пневмонії. **Противопоказання:** Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату. Епілепсія. Ушкодження судинної стінки, пов'язані з прийомом фторхінолонів. **Спосіб застосування та дози:** Препарат приймати 1-2 рази на добу. **Важливі речі:** Алергічні реакції: Інші – свербіж, висипка, рідко – крапив'янка, бронхоспазм/здишки; мудога, діарея, іншіми небажаними ефектами, які асоціюються із введенням фторхінолонів, можуть бути екстрапірамідні симптоми та інші розлади м'язової системи, аерерічній асцит, напади порфірії у вацінів, хворих на порфірію, та інші. **Уваження:** По 5 таблеток у блистері по 1 блистеру в картонній упаковці. **Категорія вагітності:** За рецептом.

1. Ю. В. Давидова, А. Ю. Лиманська "Ефективність применения левофлоксацина в современной клинической практике", "Здоровье женщины" № 8 (104), 2015 г.

Пробі́з Феміна

Мультипробіотик для відновлення
мікрофлори Жінки



Лікування і профілактика

Бактеріальний вагіноз,
вагініт, кандидоз,
дисбактеріоз кишківника,
синдром подразненого кишківника
(СПК)...

Рекомендовано до застосування у вагітних
жінок МОЗ України, ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ,
АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ МОЗ УКРАЇНИ.
Інформаційний лист № 125-2016

Нормальна мікрофлора – запорука гарного здоров'я жінки

ПОКАЗАННЯ:
мультиштамовий пробіотик з пребіотичним
середовищем, застосовується для відновлення
і профілактики порушень мікробіоценозу піхви
та кишківника, в тому числі у вагітних.

Схема прийому:
По 1 капсулі 1-2 рази на
день після їжі 2-4 тижні.
Не запивати дуже холодною
або дуже гарячою водою.

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ
ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ,
ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ.**

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



Organosyn

и острым пиелонефритом у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин).

Биодоступность левофлоксацина (Новокс) в таблетках по 500 мг составляет 100%.

Цель исследования: изучить эффективность применения препарата «Новокс» производства компании «Органосин» в прекоцепционном лечении инфекций мочевых путей у женщин, имеющих люпус-нефрит и гестационный пиелонефрит в анамнезе.

Материал и методы исследования

Было обследовано 30 женщин с наличием гестационного пиелонефрита в анамнезе и 15 женщин с люпус-нефритом. Критерием включения было наличие хотя бы одного клинического симптома (боль в поясничной области, дизурия, боль в надлонной области) в сочетании с микробиологическими критериями: число лейкоцитов в моче более 10–15 в поле зрения; число колониеобразующих единиц микроорганизма $>10^4$; чувствительность к левофлоксацину по результатам посевов мочи.

До начала приема препарата «Новокс» все женщины проходили следующее обследование: общий анализ мочи, посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам, клинический и биохимический анализ крови, ультразвуковое обследование почек.

Все обследуемые получали препарат «Новокс» по 500 мг однократно в течение 5–7 дней. В связи с высоким процентом высеваемости грибковой флоры в моче, а также для профилактики и восстановления микрофлоры кишечника и биоценоза влагалища, все женщины получали пробиотик «Пробиз Фемина» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 14 недель.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате клинического обследования женщин в обеих группах была диагностирована лейкоцитурия и повышенный показатель скорости оседания эритроцитов (табл. 1).

У всех женщин не было нарушений пассажа по мочевым путям, отсутствовали конкременты, протеинурия наблюдалась только у женщин в группе с люпус-нефритом в пределах до 1 г/л, по данным биохимического анализа крови показатели креатинина и мочевины были в пределах нормы.

Таблица 1

Результаты клинического обследования женщин по группам

Показатель	Группа женщин с гестационным пиелонефритом в анамнезе	Группа женщин с люпус-нефритом
Кол-во лейкоцитов в моче, в поле зрения (абс.)	10–15–18	10–13–15
Протеинурия (г/л)	0,099–0,01	0,01–1
Креатинин (моль/л)	0,075–0,090	0,075–0,093
Мочевина (моль/л)	4–6	5–7
Наличие конкрементов по данным УЗИ	—	—
Лейкоциты в крови $\times 10^6$	5,5–6,8	5,6–7,6
СОЭ, мм/ч	15–21	14–20

Таблица 2

Показатель микробного числа в посевах мочи до лечения

Показатель в титре $>10^4$	Группа женщин с гестационным пиелонефритом в анамнезе (абс.%)	Группа женщин с люпус-нефритом (абс.%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (20)	9 (60)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (40)	6 (40)
<i>Escherichia coli</i>	17 (56,6)	8 (53,3)
<i>Proteus mirabilis</i>	18 (60)	3 (20)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8 (26,6)	—
<i>Streptococcus agalactiae</i>	9 (30)	5 (33,3)
<i>Candida albicans</i>	19 (63,3)	6 (40)

Таблица 3

Показатель микробного числа в посевах мочи после лечения

Показатель в титре	Группа женщин с гестационным пиелонефритом в анамнезе (абс.%)	Группа женщин с люпус-нефритом (абс.%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	-----	-----
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-----	-----
<i>Escherichia coli</i>	-----	-----
<i>Proteus mirabilis</i>	-----	-----
<i>Staphylococcus saprophyticus 10 2</i>	1 (3)	—
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-----	-----
<i>Candida albicans</i>	-----	1 (6)

В результате посевов мочи (табл. 2) в обеих группах женщин у более половины обследуемых выявлены в высоких титрах *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* — у 40%, *Streptococcus agalactiae* — у 30% женщин. Обращало внимание наличие у 60% женщин *Proteus mirabilis* в группе с гестационным пиелонефритом в анамнезе. Следует отметить высокие титры высеваания *Candida albicans* в обеих группах.

В связи с тем, что фторхинолоны проявляют ограниченную активность в отношении *Enterococcus faecalis*, в исследование не были включены женщины, у которых в посевах мочи диагностировался данный микроорганизм.

После проведенного лечения препаратом «Новокс» в сочетании с пробиотиком «Пробиз Фемина» отмечено прогрессивное снижение степени бактериурии, что проявлялось при исследовании анализа мочи отсутствием бактерий и снижением количества лейкоцитов. Также регрессировали воспалительные изменения в периферической крови. При проведении контрольных посевов мочи через 10 дней после лечения и спустя месяц не выявлено роста патогенной микрофлоры в значимых титрах (табл. 3).

В процессе лечения препаратом «Новокс» у двоих женщин в группе с люпус-нефритом отмечались побочные реакции в виде тошноты, у троих женщин из группы с гестационным пиелонефритом отмечалась горечь во рту. Все пациентки имели в анамнезе хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Эти явления были незначительными, не требовали специального лечения и отмены антибиотикотерапии.

Выводы

Благодаря широкому спектру и высокой степени анти-микробной активности, фармакокинетическим свойствам, хорошей переносимости, низкой токсичности и соблюдению принципа комплаентности, Новокс (левофлоксацин) выделяется среди фторхинолонов, что позволяет включить его в список препаратов, рекомендованных к применению в прекоцепционной профилактике и терапии инфекционных заболеваний мочевой системы у женщин группы высокого риска.

Использование микробной интерференционной терапии с применением современного пробиотика «Пробиз Фемина» приводит к значительному улучшению

микробиоценоза кишечника при антибиотикотерапии, снижению контаминации кишечника и владалища, что позволяет перенести лечение препаратом «Новокс» без ухудшения качества жизни.

Необходимо подчеркнуть, что в группе женщин, получивших прекоцепционную профилактику инфекций мочевых путей, у 88,9% беременность наступила в период 3–6 месяцев после проведенной прекоцепционной профилактики. При антенатальном наблюдении в период родоразрешения и после родоразрешения ни у одной из 40 женщин не было проявлений инфекционного процесса со стороны мочевыделительной системы. Ни у одного новорожденного в этой группе не было реализации внутриутробного инфицирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Etiological factors of community acquired urinary tract infection in hospitalized patients / Piljic D., Ahmetagic S., Zildzic M. [et al.] // Med. Arkh. — 2009. — Vol. 63 (3). — P. 128—132.
2. Prospectiv cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding Escherichia coli recurrent urinary tract infection in women / Czaja C. A., Stamm W. E., Stapleton A. E. [et al.] // J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 200 (4). — P. 528—536.

Прекоцепційна профілактика інфекцій сечових шляхів у жінок групи високого ризику: резерв зниження перинатальних та акушерських ускладнень

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

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

Мета: вивчити ефективність застосування препарату «Новокс» виробництва компанії «Органосін» у прекоцепційному лікуванні інфекцій сечових шляхів у жінок, що мають люпус-нефрит і гестаційний пієлонефрит в анамнезі.

Пацієнти і методи. Обстежено 30 жінок із наявністю гестаційного пієлонефриту в анамнезі та 15 жінок з люпус-нефритом. Критерієм включення була наявність хоча б одного клінічного симптому (біль у ділянці нирок, дизурія, біль у надлонній ділянці) у поєднанні з мікробіологічними критеріями: кількість лейкоцитів у сечі більше 10–15 у полі зору; число колонієутворюючих одиниць мікроорганізму >10⁴; чутливість до левофлоксацину за результатами посівів сечі. Обсяг обстеження: загальний аналіз сечі, посів сечі з визначенням чутливості до антибіотиків, клінічний і біохімічний аналіз крові, ультразвукове обстеження нирок. Усі обстежувані отримували препарат «Новокс» по 500 мг одноразово протягом 5–7 днів, а також пробіотик «Пробіз Феміна» по 1 капсулі 2 рази на день протягом 14 днів.

Результати. Після проведеного лікування препаратом «Новокс» у поєднанні з пробіотиком «Пробіз Феміна» відзначено прогресивне зниження ступеня бактеріурії, що проявлялося при дослідженні аналізу сечі відсутністю бактерій і зниженням кількості лейкоцитів. Також регресували запальні зміни в периферичній крові. При проведенні контрольних посівів сечі через 10 днів після лікування і через місяць не виявлено зростання патогенної мікрофлори в значущих титрах.

Висновки. Новокс (левофлоксацин) рекомендований до застосування для прекоцепційної профілактики та терапії інфекційних захворювань сечової системи у жінок групи високого ризику. Використання микробної інтерференційної терапії із застосуванням сучасного пробіотика «Пробіз Феміна» призводить до значного поліпшення мікробиоценозу кишечника при антибіотикотерапії, зниження контамінації кишечника і піхви, що дозволяє перенести лікування препаратом «Новокс» без погіршення якості життя.

Ключові слова: прекоцепційна підготовка, інфекції сечових шляхів, люпус-нефрит, гестаційний пієлонефрит, Новокс, Пробіз Феміна, левофлоксацин.

Preconception prophylactic of the urinary tract infection in women of high-risk groups: reserves to reduce perinatal and obstetric complications

Limanskaya A., Shevchuk E., Ogorodnyk A., Davydova Yu

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

The aim of the study is to reveal the effectiveness of «Novoks» manufacturing by Organosin companies in preconception treatment of urinary tract infections in women with lupus nephritis and pyelonephritis gestational history.

Material and methods. The study involved 30 women with gestational pyelonephritis history and 15 women with lupus nephritis. Inclusion criteria were the presence of at least one of the clinical symptoms (pain in the lumbar region, dysuria, pain in the PST region) in conjunction with microbiological criteria: number of leukocytes in the urine over a field of view of 10–15; the number of colony forming units of a microorganism > 10⁴; sensitivity to levofloxacin as a result of urine culture. Inclusion criteria: urinalysis, urine culture with antibiotic susceptibility, clinical and biochemical blood tests, an ultrasound examination of the kidneys). All women received the drug Novaks (Organosin) 500 mg once daily for 5–7 days, and the probiotic Probiz Femina 1 capsule 2 times per day till 14 days.

Results. After a treatment with Novaks in combination with a probiotic Probiz-Femina (Organosin) noted a progressive decrease in the degree of bacteriuria, which was manifested during a urine test research absence of bacteria and decrease the number of white blood cells. Also regressed inflammatory changes in the peripheral blood. During the control urine culture after 10 days of treatment and 1 month later, revealed no growth of pathogenic organisms in the relevant titer.

Conclusions. Novoks (levofloxacin) is recommended for use in preconception prevention and treatment of infectious diseases of the urinary system in women at high risk. Using microbial interference therapy using modern probiotic Probiz Femina leads to a significant improvement in intestinal microbiocenosis in antibiotic therapy, reduce contamination of the intestines and the vagina, which allows you to take drug treatment Novaks without impairing the quality of life.

Keywords: preconception prophylactic, urinary tract infections, lupus nephritis, gestational pyelonephritis, Novoks, Probiz Femina, levofloxacin.

Сведения об авторах:

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.

Шевчук Е.В. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения 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.

Давидова 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 1.06.2016 г.

Втрата ваги та непліддя Weight loss and infertility May, 2016 UpToDate

Ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком неплідності та негативних перинатальних наслідків. Саме з цих причин жінки з надмірною масою тіла повинні знизити вагу до настання вагітності. Слід зазначити, що ефективність модифікації стилю життя не оцінювалася у великих рандомізованих дослідженнях. Останнє багатоцентрове дослідження проведене серед 577 неплідних жінок з $IMT \geq 29 \text{ kg/m}^2$, що взяли участь у шестимісячній програмі втрати ваги до лікування неплідності, та серед жінок, що безпосередньо лікувались від непліддя. Група втручання продемонструвала значне підвищення показника настання вагітності (26% проти 16%), проте термін одноплідних вагінальних пологів, у результаті яких народилися здорові діти, був однаковим в обох групах.

Тільки 38% жінок досягли запланованого таргету втрати ваги (від 5% до 10% початкової ваги і 22% поки-

нули програму з різних причин, що обмежує ефективність інтерпретації отриманих результатів). Однак вважаємо за доцільне рекомендувати знижувати вагу жінкам, які страждають на ожиріння, за допомогою модифікації стилю життя у зв'язку з тим, що даний метод є дешевим, із низьким ризиком втручання та має віддалений позитивний вплив на якість життя пацієнток.

Коментар редакції: враховуючи сучасні тенденції харчування (швидке харчування, напівфабрикати), малорухомий стиль життя, штучна модифікація life-style може бути ефективним засобом боротьби з поширенням ожиріння серед населення. Надмірна вага є чинником ризику розвитку таких захворювань, як цукровий діабет, гіпертонія тощо. Усі ці захворювання автоматично переводять вагітних у групу високого ризику і є чинниками ризику негативних перинатальних наслідків.

Роль електричної моделі скорочень матки в прогнозуванні передчасних пологів Preterm labor prediction from model of electrical activity in contractions

Catharine Paddock
MedicalNewsToday
June, 4, 2016

Розуміння причин та природи скорочень матки під час вагітності може пролити світло на розвиток нормальних і передчасних пологів.

Такі методи дослідження, як електроміографія (ЕМГ) та магнітоміографія (ММГ), дали змогу розпочати вивчення та вимірювання маткових скорочень. Тим не менш, жоден відомий метод досліджень не дозволяє спрогнозувати передчасні пологи.

У статті, опублікованій у журналі *PLOS One*, дослідники з Washington University in St. Louis (WUSTL), MO, представили розроблену ними першу 3-D багатомасштабну математичну модель електрофізіології скорочень матки вагітної жінки.

Модель показує скорочення на рівні клітин, тканини та органа в цілому. Ключовою особливістю скорочень є волоконна архітектура міометрію — середнього шару м'язів стінки матки, який значною мірою відповідає за скорочення.

На думку дослідників, ще однією з важливих особливостей скорочень є розташування «водія ритму» — клітини, з якої починається електрична активність. Також пояснюється методика розташування сенсорів на передній черевній стінці вагітної.

Дослідження проведено серед 25 вагітних жінок, на основі якого створено 3-D математичну модель, що точно відтворює електричну активність у матці під час скорочень.

У подальшому планується вивчити передчасні та термінові пологи для визначення їх особливостей. Це дасть змогу точно визначити, які моделі і вимірювання можуть передбачити, які пологи будуть передчасними.

Коментар редакції: цікавий погляд на прогнозування передчасних пологів. Високий розвиток інформаційних технологій може розкрити нові можливості для передбачення та запобігання розвитку такого складного і небезпечного ускладнення вагітності.

Куріння під час вагітності може призводити до шизофренії в нащадків

Smoking while pregnant linked to schizophrenia in offspring

Honor Whiteman
MedicalNewsToday
May, 24, 2016

Куріння під час вагітності, як відомо, збільшує ризик численних проблем зі здоров'ям для потомства, у тому числі вроджених дефектів і смерті немовлят. Дослідники припускають, що це впливає на психічне здоров'я дитини, а також підвищує ризик розвитку шизофренії.

На думку дослідників, запобігання курінню під час вагітності може призводити до зниження рівня захворюваності на шизофренію.

За даними Центрів з контролю і профілактики захворювань (CDC), у 2011 р. близько 10% жінок у Сполучених Штатах Америки повідомили, що палили протягом останніх трьох місяців вагітності, незважаючи на ризики для здоров'я матері та дитини.

У вагітних жінок, які курять, зростає імовірність викидня і фетоплацентарних порушень, існує більша схильність до ризику передчасних пологів. Діти, народжені від матерів, які курять під час вагітності, мають низьку вагу при народженні, вищу імовірність вроджених дефектів, таких як заяча губа або вовча паща, а також синдрому раптової дитячої смерті.

Дослідники припускають, що вживання тютюну під час вагітності також може становити загрозу для психічного здоров'я дитини. В одному з досліджень, опублікованих у 2013 р., виявлено зв'язок між курінням під час вагітності і підвищеним ризиком біполярного розладу в нащадків.

Результати останніх досліджень нещодавно опубліковані в Американському журналі психіатрії.

У матерів, що курять, ризик розвитку шизофренії у дітей на 38% вищий, ніж у матерів, що не палять.

Такі дані отримані після аналізу національного реєстру даних всіх живонароджених у Фінляндії за період 1983–1998 рр., виявлено 977 випадків шизофренії серед потомства.

Випадки пацієнтів, що страждали на шизофренію, були порівнянні з дітьми без шизофренії за статтю, датою народження, місцем проживанням.

В обох групах відібрані зразки крові в першому триместрі вагітності і на початку другого триместру вагітності та проаналізовані на наявність котиніну — біомаркера нікотину, використаного для визначення впливу тютюнового диму.

Дослідники виявили, що більш високий рівень котиніну в зразках крові вагітних жінок пов'язаний зі значним ризиком шизофренії серед потомства.

У дітей, народжених від матерів із тяжким нікотинним впливом під час вагітності, на 38% вищий ризик розвитку шизофренії порівняно з потомством, народженим від матерів, які мали низький вплив нікотину під час вагітності.

Коментар редакції: формування здорового способу життя та відмова від шкідливих звичок повинні бути пріоритетними напрямками розвитку сучасного суспільства, що мало б віддалені позитивні результати щодо стану загального та психічного здоров'я майбутніх поколінь.

Вакцинація від грипу під час вагітності захищає немовлят у ранній неонатальний період

Flu vaccination during pregnancy protects infants in early life

Honor Whiteman
MedicalNewsToday
May, 3, 2016

За результатами дослідження, опублікованого в журналі Pediatrics, у жінок, вакцинованих проти грипу під час вагітності, може значно знижуватись ризик зараження дитини вірусом у перші 6 місяців життя.

На думку дослідників, рівень охоплення щепленнями проти грипу серед вагітних жінок занадто низький.

На підставі отриманих результатів автори дослідження рекомендують імунізацію проти грипу під час вагітності як «пріоритет громадської охорони здоров'я».

За даними Центрів із контролю і профілактики захворювань, у Сполучених Штатах діти віком від 6 місяців повинні проходити вакцинацію проти вірусу грипу щороку.

Вакцинація проти грипу особливо важлива для дітей віком до 5 років, дорослих віком від 65 років, а також вагітних жінок. Ці групи схильні до найбільшого ризику розвитку ускладнень, пов'язаних із грипом.

Нове дослідження ще раз підкреслює важливість вакцинації проти грипу для вагітних жінок. Встановлено, що діти матерів, вакцинованих під час вагітності, мають набагато менший ризик розвитку грипу в перші 6 місяців життя.

97% інфікованих грипом дітей народжені від невакцинованих матерів.

Шакіб і його колеги проаналізували медичні записи більш ніж 245 000 вагітних жінок і 249 000 їхніх дітей, у т.ч. близнюків і трійнят. Дослідники вивчали медичні

картки протягом дев'яти сезонів грипу в період із грудня 2005 р. по березень 2014 р.

Близько 10% жінок повідомили про отримання щеплення від грипу під час вагітності, тоді як інші 90% не були вакциновані.

За дев'ять сезонів грипу лабораторно підтверджений грип був діагностований у 658 дітей віком від 6 місяців або молодше, з них у 638 (97%) дітей, матері яких не отримали щеплення проти грипу під час вагітності.

У цілому 151 дитина з лабораторно підтвердженим грипом була госпіталізована, з них 148 дітей народилися від матерів, не вакцинованих проти грипу під час вагітності.

Дослідники підраховали, що вакцинація проти грипу під час вагітності знижує ризик розвитку лабораторно підтвердженого грипу на 70%, а ризик необхідності

госпіталізації — на 80% для дітей у віці від 6 місяців і молодше.

При аналізі медичних записів захворюваності на респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ) — респіраторна інфекція, яка поширюється протягом зимових місяців — виявлено, що щеплення від грипу під час вагітності не має жодного впливу на РСВ-захворюваність серед дітей раннього віку.

Це дає змогу припустити, що більш низький ризик грипу серед дітей, чії матері були вакциновані під час вагітності, є результатом самої вакцини.

Коментар редакції: враховуючи стрімкий та вкрай тяжкий перебіг грипу серед вагітних та дітей з високими показниками летальності, слід уважно розглянути можливість імунізації вагітних особливо, що стосується сезонної захворюваності.

ВООЗ рекомендує утримуватися від сексу або застосовувати контрацепцію протягом 9 місяців після повернення з регіонів, де поширений вірус Зика

WHO recommends eight week abstinence or safer sex after return from Zika areas

BMJ

Michael McCarthy

June, 2, 2016

За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), для запобігання статевої передачі вірусу Зика особи, які повертаються з районів його поширення, навіть без будь-яких симптомів інфекції повинні утримуватися від статевих зносин або застосовувати контрацепцію не менше ніж вісім тижнів.

«Це стосується чоловіків і жінок, — зазначив Крістіан Ліндмайер, представник ВООЗ, на прес-конференції в Женеві, Швейцарія. — Попередні рекомендації ВООЗ містили всього чотири тижні утримання від вагітності для мандрівників, які повертаються з ендемічних районів і не мають симптомів. Якщо пара планує вагітність і чоловік-партнер має симптоми вірусу Зика, які включають висипання, лихоманку, біль у суглобах і м'язах, кон'юнктивіт, вона повинна продовжити період безпечного сексу або утриматися від нього до шести місяців, — сказав Ліндмайер. — Це час, потрібний, аби гарантувати, що інфекція покинула тіло і не буде передаватися до

плода або партнерки», — наголосив він. — Пари, які планують вагітність і проживають у районах із підтвердженим вірусом Зика, повинні відтермінувати вагітність», — додав Ліндмайер.

За рекомендаціями ВООЗ, у разі повернення сексуального партнера вагітної жінки з відомих областей локальної передачі Зика або у випадку проживання цієї пари на небезпечній щодо даного вірусу території слід практикувати безпечний секс або утриматися від нього, принаймні, на час вагітності.

Після зараження вірус Зика може зберігатися в спермі довше, ніж у крові. Проте невідомо, чи може чоловік, який мав безсимптомну інфекцію, передавати вірус статевим шляхом, або чи може інфікована жінка передавати вірус статевому партнеру.

Коментар редакції: вважаємо за потрібне рекомендувати парам, які планують вагітність, утриматися від поїздок у райони, ендемічні за вірусом Зика.

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

УДК 618.3-06:616.89-008.19

О.В. Коломієць

Особливості психоемоційного стану вікових первісток

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):35-39; doi 10.15574/PP.2016.66.35

Мета: вивчити особливості психоемоційного стану у вікових первісток.**Пацієнти та методи.** Дослідження показників психоемоційного стану проводилось у двох групах: I група — вікові первістки (від 30 до 45 років) — 100 пацієнток; II група (контрольна) — молоді первістки (від 18 до 30 років) — 100 пацієнток.

Використовувались наступні методики: Міннесотський багатоаспектний особистісний запитальник, колірний тест Люшера та тест дослідження тривожності Спілберґера.

Результати. Отримані дані по Міннесотському багатоаспектному особистісному запитальнику були кращими в II-й групі — молодих первісток. Виявлено, що жінки I і II групи знаходяться в діапазоні різних оцінок — від 70 до 120, в той час як II групи — від 60 до 90. I група помітно відрізняється від II групи високим відсотком щодо оцінки 100 — 40%. У II групі 75% пацієнток мають нормативний пік профілю і лише 25% виходять за його межі. У I групі 90% пацієнток мають високі оцінки і лише 10% — нормативні, а в II — 85% і 15% відповідно. Результати колірного тесту Люшера свідчать, що I група помітно вирізняється високим відсотком за 6–8 позиціями — 75% проти 20% II-ї групи, що свідчить про високий рівень тривожності вікових вагітних. Лише 25% жінок першої групи почуваються впевнено. Найвищий бал тривожності виявлено в I групі — 70%, що у 7 разів перевищує показники у II групі. 90% пацієнток II групи мають низький та помірний рівень тривожності.**Висновки.** Представлено порівняльний аналіз психоемоційного стану вікових та молодих первісток. Використання таких методик, як Міннесотський багатоаспектний особистісний запитальник, колірний тест Люшера та тест дослідження тривожності Спілберґера, дозволяє дати об'єктивну психологічну оцінку особистості, визначити вплив психоемоційного стану на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, зменшити кількість ускладнень вагітності та перинатальних втрат шляхом розробки комплексу індивідуальних превентивних заходів.**Ключові слова:** вікові первістки, психоемоційного стан, Міннесотський багатоаспектний особистісний запитальник, колірний тест Люшера, дослідження тривожності Спілберґера.**Вступ**

Упродовж останніх трьох десятиліть значна частка жінок відкладає народження дитини із соціальних та економічних міркувань. Вагітність у літньому віці, який визначається як 35 років або старше, пов'язана з декількома несприятливими наслідками вагітності, включаючи передчасні пологи, низьку вагу при народженні, зростання вірогідності виникнення хромосомних дефектів, частоти ускладнень в пологах і кесаревого розтину. Однак мало відомо про те, як вікові первістки сприймають ризик вагітності та який психоемоційний стан переважає в даній групі жінок. Належний психоемоційний стан та правильне сприйняття ризику вагітності має важливе значення, тому що впливає на мотивацію звернення по медичну допомогу, дотримання лікарських рекомендацій, а також поведінку по відношенню до здоров'я [1,2].

Проведене дослідження перебігу вагітності та пологів у вікових первісток привернуло увагу до наявності ряду особливостей психоемоційного стану даного контингенту вагітних, що мало значний вплив як на перебіг вагітності в цілому, так і на пологи та післяпологовий період. Враховуючи, що кількість пацієнток такої групи має чітку тенденцію до зростання, дане питання становить певний інтерес та, безперечно, вимагає вивчення [3].

Життєвий досвід, соціальні та економічні здобутки змушують вікових жінок зважено та ретельно ставитися до найменшої дрібниці, піддаючи глибокому аналізу кожний день виношування. Перед зрілою жінкою постають життєво важливі питання: чи вдасться виносити та народити цілком здорову дитину; у який спосіб народжувати; як бути з грудним вигодовуванням; чи стане здоров'я виростити та підняти на ноги дитину у майбутньому. Значне занепокоєння викликають хронічні патологічні процеси організму, що мають місце майже у кожній віковій первістці [4].

Ці та велика кількість інших важливих питань стають підґрунтям для постійних хвилювань, що провокують загрозу невиношування, розлади сну та харчування, сприяють дестабілізації сімейних стосунків, погіршують стосунки з друзями та колегами. Слід зазначити, що рішення жінки, яка досягла 35–40-річчя або його перей-

шла, народити дитину не завжди отримує адекватну оцінку з боку оточуючих і часом викликає щонайменш здивування, що також не додає впевненості майбутній мамі [5].

Пацієнти та методи

Вікові первістки — це жінки, які вирішили народити першу дитину після 30 років.

Дослідження показників якості життя проводилось у двох групах: I група — вікові первістки (від 30 до 45 років) — 100 пацієнток; II група (контрольна) — молоді первістки (від 18 до 30 років) — 100 пацієнток.

Із метою об'єктивного дослідження психоемоційного стану та розробки комплексу психологічних профілактичних заходів було використано найбільш доцільні методики: методика MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) — Міннесотський багатоаспектний особистісний запитальник, колірний тест Люшера та тест дослідження тривожності Спілберґера.

Міннесотський багатоаспектний особистісний запитальник, запропонований С. Хатусеєм і Дж. Маккінлі в 1940 р., є базисною психодіагностичною методикою з реалізації типологічного підходу до вивчення особистості і займає провідне місце серед інших особистісних запитальників у психодіагностичних дослідженнях, виявляє повний спектр структурних компонентів особистості: характерологічні особливості, мотиваційну спрямованість, самооцінку, форми міжособистісної поведінки, типи реагування на стрес, провідні потреби, фон настрою, ступінь адаптивності особистості, наявність психічних відхилень і порушень, властивості темпераменту, суїцидальність тощо [2,6].

На особливості «профілю особистості» впливають вік, стать, освіта обстежуваного, його ставлення до процедури тестування і деякі інші фактори. Відповіді фіксуються за допомогою спеціальних «ключів» та після подальшої кількісної обробки заносяться на профільний лист, що має три оціночні і десять базисних шкал. До оціночних належать шкала «брехні» (щирість відповідей), достовірності результатів, корекції (неусвідомлений контроль поведінки). Назва базисних шкал відображає первинну клінічну спрямованість методу: 1 — іпохондрія; 2 — депресія; 3 — істерія; 4 — психопатія; 5 — мужність — жіночість;

6 – паранойяльність; 7 – психастенія; 8 – шизоїдність; 9 – гіпоманія; 10 – соціальна інтроверсія [2,4,6].

Співвідношення показників кожної зі шкал утворює профіль особистості, діагностичне значення якого не зводиться до інтерпретації окремо взятих шкал і визначається змістовним аналізом комбінації показників за різними шкалами. Тим самим досягається можливість не тільки виявлення індивідуальних властивостей особистості в нормі та патології, але й фіксація тієї області надмірно виражених рис характеру, що знаходяться на межі нормального і психопатичного розвитку, яка отримала назву акцентуації характеру. Значно поширений у різних сферах фундаментальних і прикладних психологічних досліджень метод із високою достовірністю виявляє індивідуально-особистісні особливості, тип реагування на стрес, спрямованість і спонукальну силу мотивації, захисні і компенсаторні механізми і цілий ряд інших властивостей особистості [2,3,6].

На кожне з тверджень обстежувані жінки давали відповідь: «вірно», «невірно», «не можу сказати». Відповідь, що збігається з «ключем», оцінювалася в один бал. Можливі різні варіанти пред'явлення тверджень, в даному випадку це виконувалось за допомогою карток, які обстежувана розкладала на три групи відповідно до своєї відповіді. Отримані дані заносилися в стандартний реєстраційний бланк, в якому зазначалися також відомості про обстежувану і час, витрачений на розкладку карток. Завершувалося обстеження побудовою «профілю особистості», який викреслювався на спеціальних бланках (для жінок він окремих), де бальні оцінки переводилися в стандартні, так звані Т-оцінки із середнім значенням 50 і стандартним відхиленням 10.

Для прискорення інтерпретації структури показників, економного опису «профілю» використовувалася система його числового кодування. Для цього шкали записувалися за їх цифровим позначенням у такому порядку, щоб на першому місці виявилася шкала з найвищими показниками, а потім – решта по мірі зниження. За допомогою спеціальних значків позначалося, як високо розташовані шкали «профілю» (наприклад: розташовані на рівні 120 Т – «!!», 110–119 Т – «!», 100–109 Т – «**») [2,4,5,6].

Дослідження проводилося за основними клінічними шкалами ММРІ:

1. Шкала іпохондрії (HS), яка визначає «близькість» обстежуваної до астено-невротичного типу особистості.
2. Шкала депресії (D), яка призначена для визначення ступеня суб'єктивної депресії, морального дискомфорту.
3. Шкала істерії (Hu) розроблена для виявлення осіб, схильних до невротичних реакцій конверсійного типу (використання симптомів фізичного захворювання як засіб вирішення складних ситуацій).
4. Шкала психопатії (Pd) спрямована на діагностику соціопатичного типу особистості.
5. Шкала маскулінності-фемінності (Mf) призначена для вимірювання ступеня ідентифікації обстежуваної з роллю чоловіка або жінки, що пропонується суспільством.
6. Шкала параної (Pa), яка дозволяє судити про наявність «надцінних» ідей, підозрілості (паранойяльний тип особистості).
7. Шкала психастенії (Pt), за допомогою якої встановлюється подібність обстежуваної з хворими, що страждають фобіями, нав'язливими думками і думками (тривожно-недовірливий тип особистості).
8. Шкала шизофренії (Sc) спрямована на діагностику шизоїдного (аутичного) типу особистості.

9. Шкала гіпоманії (Ma), яка визначає ступінь «близькості» обстежуваної гіпертичному типу особистості.

Особливістю ММРІ є використання у ньому чотирьох оціночних шкал: 1) шкала «?» може бути названа шкалою умовно, тому що немає певних тверджень, які до неї відносяться. Реєструється кількість тверджень, які обстежувана не змогла віднести ні до «вірно», ні до «невірно»; 2) шкала «брехні» (L) призначена для оцінки щирості обстежуваної; 3) шкала вірогідності (F) створена для виявлення недостовірних результатів (пов'язаних з недбалістю обстежуваної), а також агравації та симуляції; 4) шкала корекції (K) введена для того, щоб згладити спотворення, що вносяться надмірною недоступністю і обережністю обстежуваної [2,6].

Співвідношення між показниками, отриманими за цими шкалами, дозволили судити про достовірність результатів обстеження.

Водночас враховується, що значення одного і того самого показника як «патологічного» може змінюватися від шкали до шкали. Ми дотримувались твердження про те, що не слід буквально трактувати інтерпретації шкал ММРІ, зокрема не можна вважати, що високий показник за шкалою шизофренії вказує на її наявність. Дослідження спиралося на те, що за допомогою шкал ММРІ «вимірюється» не, скажімо, істерія, а симптоми, притаманні особам з даними психічним розладом. Крім того, на особливості «профілю особистості» впливають вік, стать, освіта обстежуваного, його ставлення до процедури тестування і деякі інші фактори. Ми враховували те, що будь-які висновки, що отримуються із інтерпретації провідних піків профілю, повинні бути підтверджені показниками інших шкал і, безумовно, незалежно від результатів отриманих за допомогою ММРІ, даними про особу обстежуваної.

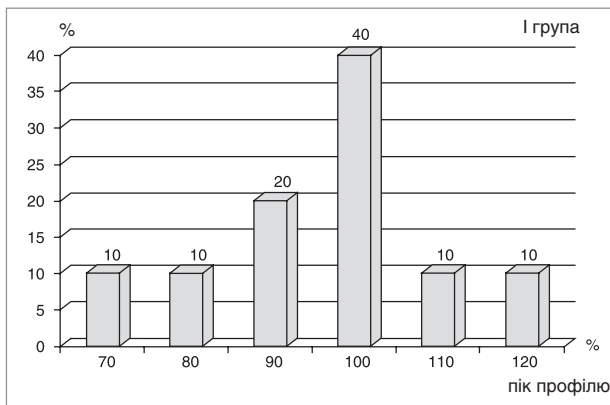


Рис. 1. Дані I групи за Міннесотським багатоаспектним особистісним запитальником

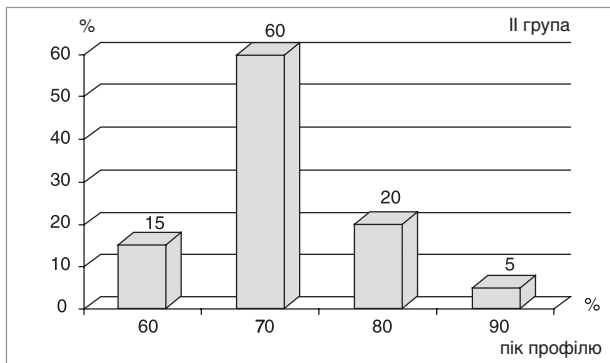


Рис. 2. Дані II групи за Міннесотським багатоаспектним особистісним запитальником

При інтерпретації отриманих результатів ми виходили з того, що будь-який показник, рівний 70 Т або вище (пік «профілю»), приймається як нормативний для виявлення патологічних відхилень. Високими оцінками по всім шкалам, після побудови профілю особистості, є оцінки, що перевищують 70. Низькими оцінками вважаються оцінки менше 40 [5,6].

Підсумкові результати за групами дослідження мали наступний вигляд (рис. 1,2).

Дослідженням виявлено, що I і II групи знаходяться в діапазоні різних оцінок — від 70 до 120, в той час як II група — від 60 до 90. I група помітно відрізняється від II групи високим відсотком щодо оцінки 100 — 40%. У II групі 75% пацієнток мають нормативний пік профілю і лише 25% виходять за його межі. У I групі 90% пацієнток мають високі оцінки і лише 10% нормативні, а в II — 85% і 15% відповідно.

Колірний тест Люшера (1948 р.), відомий також під назвою «восьмиколірний тест Люшера», заснований на припущенні про те, що вибір кольору нерідко відображає спрямованість людини на певну діяльність, настрої, функціональний стан і найстійкіші риси особистості. Колірна діагностика дозволяє виміряти психофізіологічний стан людини, її стійкість до стресу, активність і комунікативні здібності. Тест Люшера дозволяє визначити причини психологічного стресу, який може призвести до появи фізіологічних симптомів [7,10].

Результати колірної діагностики Люшера дозволяють зробити індивідуальну оцінку і дати професійні рекомендації про те, як можна уникнути психологічного стресу і фізіологічних симптомів, до яких він призводить.

Психологи, які застосовують тест Люшера в своїй практиці, стверджують, що він дозволяє провести швидкий і глибокий аналіз особистості людини на основі інформації, отриманої при простому ранжируванні кольорів [7,10].

Тест Люшера проводився за повним варіантом («клінічний колірний тест»), який найбільше розкриває особистість і складається із 7 колірних таблиць («сірого кольору», «8-ми кольорів», «4-х основних кольорів», «синього кольору», «зеленого кольору», «червоного кольору», «жовтого кольору»). Сама процедура тестування полягає в упорядкуванні кольорів за ступенем їх суб'єктивної приємності. Тестування проводиться при природному освітленні, проте неприпустимий вплив на таблицю кольорів прямого сонячного світла. Інструкція передбачає прохання відвернутися від асоціацій, пов'язаних з модою, традиціями, загальноприйнятими смаками і намагатися обирати кольори, виходячи тільки зі свого особистого сприйняття.

Кожен із восьми кольорів тесту ретельно підбирався за своїм спеціальним психологічним і фізіологічним значенням — своєю структурою. Із цією метою протягом п'яти років проводилися попередні досліді з 4500 відтінками кольорів. Їх значення є універсальним, воно залишається незмінним для різних країн, не залежить від віку, однакове для чоловіків і жінок, освічених і неосвічених або «цивілізованих» та «нецивілізованих» [7,10].

Багато хто має упередження щодо «психологічних тестів», перш за все якщо доводиться давати відповіді на незліченні, що віднімають багато часу, питання, або якщо потрібно сортувати безліч карток. Досвід роботи з тестом Люшера показує, що число тих, хто його не сприймає, дуже невелике. Тест привабливий, його можна швидко провести, а випробовувані при цьому не вважають, що вони принижують свою гідність, вибираючи колір.

Можливо, вони змінили б свою думку, якби знали, наскільки викривальним насправді є цей тест [7,10].

Оскільки вибір кольору заснований на несвідомих процесах, він вказує на те, якою є людина насправді, а не на те, якою вона себе представляє або якою би вона хотіла бути, як це часто трапляється при використанні запитальників.

У результаті тестування одержуємо вісім позицій: перша і друга — явна перевага (позначаються + +); третя і четверта — перевага (позначаються x x); п'ята і шоста — байдужість до кольору (позначаються = =); сьома і восьма — антипатія до кольору (позначаються - -).

На підставі аналізу понад 36 000 результатів досліджень М. Люшер дав зразкову характеристику обраних позицій: 1-а позиція — колір, який подобається найбільше, вказує на основний спосіб дії, тобто засіб для досягнення цілей, що стоять перед обстежуваним; 2-а позиція — зазвичай колір у цій позиції також позначається знаком «+», і в цьому випадку він означає мету, до якої прагне випробовуваний; 3-я і 4-а позиції — зазвичай кольори, що стоять у цих позиціях, позначаються знаком «x» і вказують на справжній стан речей, ситуацію або образ дії, що впливає з даної ситуації (наприклад, синій колір у цьому випадку буде означати, що випробовуваний відчуває, що знаходиться в обстановці спокою або ж що обстановка вимагає, щоб він діяв спокійно); 5-а і 6-а позиції — кольори, що знаходяться в цих позиціях і позначені знаком «=», вказують на специфічні особливості, що не викликають відрази, не асоціюються з існуючим станом справ, не задіяні в даний момент резерви, особливості особистості; 7-а і 8-а позиції — колір у цих позиціях, позначений знаком «-», означає існування пригніченої потреби або потреби, яку слід придушити, тому що її реалізація мала б несприятливі наслідки [7,8].

Інтерпретація результатів. Одним із прийомів трактування результатів вибору є оцінка положення основних кольорів. Якщо вони займають позицію далі п'ятої, це означає, що охарактеризовані ними властивості, потреби не задоволені, отже, мають місце тривожність, негативний стан.

Результати тестування Люшера у досліджуваних групах наведені у таблиці.

Жінки I групи помітно вирізняються високим відсотком за 6–8 позиціями — 75% проти 20% II-ї групи, що свідчить про високий рівень тривожності вікових вагітних. Лише 25% жінок першої групи почуваються впевнено.

Тест дослідження тривожності Сплбергера є інформативним способом самооцінки рівня тривожності на даний момент (реактивна тривожність як стан) та особистісної тривожності (як стійка характеристика людини). Метод розроблений Ч.Д. Сплбергером і адаптований Ю.Л. Ханіним.

Вимірювання тривожності як властивості особистості особливо важливе, оскільки ця властивість багато в чому обумовлює поведінку суб'єкта. Певний рівень тривожності — природна й обов'язкова особливість активної діяльної особистості. У кожної людини існує свій оптимальний, або бажаний, рівень тривожності — це так звана «корисна тривожність». Оцінка людиною свого стану в цьому відношенні є для неї істотним компонентом самоконтролю й самовиховання [11,12,13].

Під особистісною тривожністю розуміється стійка індивідуальна характеристика, яка відображає схильність суб'єкта до тривоги і передбачає наявність у нього тенденції сприймати досить широкий спектр ситуацій як загрозу

Таблиця

Позиція	I група	II група
1–5 позиції	25%	80%
6–8 позиції	75%	20%

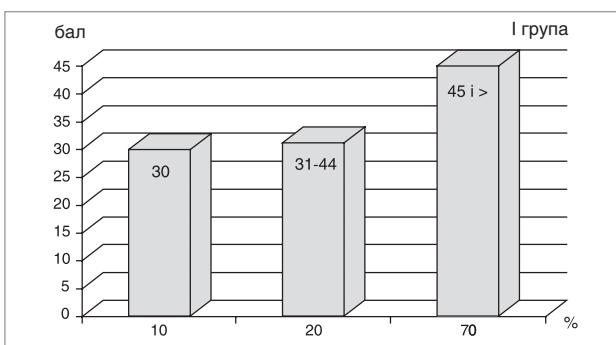


Рис. 3. Дані I групи за тестом дослідження тривожності Спілберґера

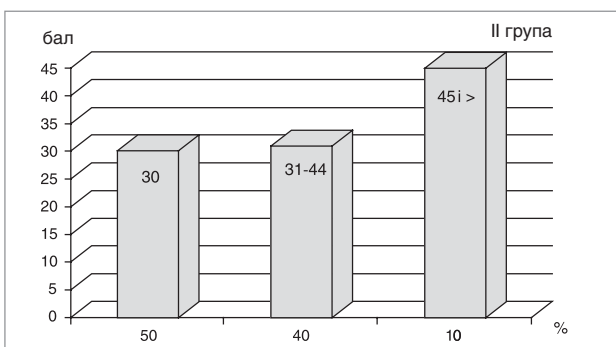


Рис. 4. Дані II групи за тестом дослідження тривожності Спілберґера

ливих, відповідаючи на кожну з них певною реакцією. Як схильність, особиста тривожність активізується при сприйнятті певних стимулів, розцінюється людиною як небезпечна для самооцінки, самоповаги. Ситуативна або реактивна тривожність, як стан, характеризується суб'єктивно пережитими емоціями: напругою, занепокоєнням, стурбованістю, нервозністю. Цей стан виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і може бути різним за інтенсивністю та динамічністю в часі.

Особи, що належать до категорії «високотривожних», схильні сприймати загрозу своїй самооцінці і життєдіяльності у великому діапазоні ситуацій і реагувати дуже виразним станом тривожності. Якщо психологічний тест виявляє у випробовуваного високий показник особистісної тривожності, то це дає підставу припускати в нього появу стану тривожності у різноманітних ситуаціях, особливо коли вони стосуються оцінки його компетенції та престижу.

Особам із високою оцінкою тривожності слід формувати почуття впевненості та успіху. Їм необхідно зміщувати акцент із зовнішньої вимогливості, категоричності, високої значущості в постановці завдань на змістовне осмислення діяльності та конкретне планування завдань.

Для «низькотривожних» людей, навпаки, потрібні пробудження активності, підкреслення мотиваційних компонентів діяльності, збудження зацікавленості, збільшення почуття відповідальності у вирішенні тих чи інших завдань.

Стан реактивної (ситуаційної) тривоги виникає при потраплянні в стресову ситуацію і характеризується суб'єктивним дискомфортом, напруженням, занепокоєнням і вегетативним збудженням. Природно, цей стан відрізняється нестійкістю в часі і різною інтенсивністю

залежно від сили впливу стресової ситуації. Таким чином, значення підсумкового показника за даною підшкалою дозволяє оцінити не тільки рівень актуальної тривоги випробовуваного, але й визначити, чи знаходиться він під впливом стресової ситуації і яка інтенсивність цього впливу на нього.

Особистісна тривожність являє собою конституційну межу, що обумовлює схильність сприймати загрозу в широкому діапазоні ситуацій. За високої особистісної тривожності кожна з цих ситуацій буде володіти стресовим впливом на суб'єкт і викликати у нього виразну тривогу. Дуже висока особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними і невротичними зривами і психосоматичними захворюваннями [9,11,12,13].

Зіставлення результатів за обома підшкалами дає можливість оцінити індивідуальну значущість стресової ситуації для випробовуваного.

Інтерпретація результатів: при аналізі результатів самооцінки треба мати на увазі, що загальний підсумковий показник по кожній з підшкал може перебувати в діапазоні від 20 до 80 балів. При цьому чим вищий підсумковий показник, тим вищий рівень тривожності (ситуативної або особистісної).

При інтерпретації сумарних показників використовуються наступні орієнтовні оцінки тривожності: до 30 балів — низька, 31–44 бали — помірна; 45 і більше балів — висока.

Результати тестування вказують на найвищий бал тривожності в I групі — 70%, що у 7 разів більше порівняно з II групою. Низький та помірний рівень тривожності виявлено у 90% жінок II групи (рис. 3,4).

Висновки

1. Вікові першовагітні становлять групу з високим рівнем тривожності та помітно нестабільним психоемоційним станом.
2. Комплексне тестування психоемоційного стану є невід'ємною складовою у стандартній схемі спостереження в жіночій консультації. Доцільне проведення щотриместра.
3. Вікові первістки 100% потребують постійної психоемоційної стабілізації, часом — допомоги спеціаліста (психолога, психотерапевта).
4. Індивідуальний підхід до кожної вагітної з обов'язковим урахування її інтелекту, світогляду, сімейних особливостей є запорукою успішного виношування та пологів.
5. Призначення заспокійливих (седативних) засобів є доцільним для кожної вагітної даної групи. Термін призначення визначається індивідуально.
6. Підготовка до пологів повинна включати не лише стандартні заняття в школі відповідального батьківства, але й безпосереднє та своєчасне ознайомлення з майбутнім місцем народжування, оглядом пологових приміщень, післяпологових палат, а також вибір лікаря, до якого вагітна сповнена довіри.
7. Партнерські пологи є важливим позитивним чинником і бажані в кожному випадку.
8. Раннє прикладання до грудей (у пологовому залі) та грудне вигодовування сприяють нормалізації психоемоційного стану, значно покращують перебіг післяпологового періоду.
9. Залучення членів родини до догляду за новонародженим з перших годин його життя є ефективним стабілізуючим фактором.

ЛІТЕРАТУРА

1. Батаршев А. В. Базовые психологические свойства и профессиональное самоопределение личности : практ. руководство по психологической диагностике / А. В. Батаршев. — Санкт-Петербург : Речь, 2005. — 449 с.
2. Березин Ф. Б. Методика многостороннего исследования личности (структура, основы интерпретации, некоторые области применения) / Ф. Б. Березин, М. П. Мирошников, Е. Д. Соколова. — Москва : Фолиум, 1994. — 175 с.
3. Блейхер В. М. Патопсихологическая диагностика / В. М. Блейхер, И. В. Крук. — Киев : Здоровье, 1986. — 280 с.
4. Дерманов И. Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития / И. Б. Дерманов. — Санкт-Петербург : Язык, 2002. — 126 с.
5. Елисеев О. П. Практикум по психологии личности / О. П. Елисеев. — Санкт-Петербург : Питер, 2004. — 250 с.
6. Зайцев В. П. Вариант психологического теста Mini-Mult / В. П. Зайцев // Психол. журнал. — 1981. — № 3. — С. 118—123.
7. Люшер М. Цвет вашего характера / М. Люшер. — Москва : Вече Персей АСТ, 1996. — 200 с.
8. Прохоров О. А. Практикум по психологии состояний : учебное пособие / О. А. Прохоров. — Санкт-Петербург : Речь, 2004. — 122 с.
9. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие / Д. Я. Райгородский. — Самара : БАХРАХ-М, 2001. — 240 с.
10. Собчик Л. Н. Метод цветных выборов — модификация восьмицветового теста Люшера. Практическое руководство / Л. Н. Собчик. — Санкт-Петербург : Речь, 2007. — 128 с.
11. Собчик Л. Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМЛ (ММПИ) Практическое руководство / Л. Н. Собчик. — Москва : Речь, 2007. — 224 с.
12. Творогов Н. Д. Клиническая психология : словарь / Н. Д. Творогов. — Москва : ПЕР СЭ, 2007. — 300 с.
13. Туманова Л. Є. Динаміка частоти пологів у жінок з великим інтергенетичним інтервалом / Л. Є. Туманова, О. В. Сорокін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — № 3. — С. 67—70.

Особенности психоэмоционального состояния возрастных первородящих**Е.В. Коломиец**

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

Цель: изучить особенности психоэмоционального состояния у возрастных первородящих.**Пациенты и методы.** Исследование показателей психоэмоционального состояния 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. Использовались такие методики: Миннесотский многоаспектный личностный опросник, цветной тест Люшера и тест исследования тревожности Спилбергера.**Результаты.** Полученные данные по Миннесотскому многоаспектному личностному опроснику были лучше во II-й группе — молодых первородящих. Исследованием выявлено, что I и II группы находятся в диапазоне различных оценок — от 70 до 120, в то время как II группа — от 60 до 90. I группа заметно отличается от II группы высоким процентом по оценке 100 — 40%. Во II группе 75% пациенток имеют нормативный пик профиля и только 25% выходят за его пределы. В первой группе 90% пациенток имеют высокие оценки и только 10% — нормативные, а во II — 85% и 15% соответственно. Результаты цветного теста Люшера свидетельствуют, что I группа заметно отличается высоким процентом по 6–8 позиции — 75% против 20% II-й группы, что свидетельствует о высоком уровне тревожности возрастных беременных. Только 25% женщин первой группы чувствует себя уверенно.

Данные исследования тревожности Спилбергера указывают на высокий балл тревожности в первой группе — 70%, что в 7 раз больше по сравнению со II группой. 90% пациенток II группы имеют низкий и умеренный уровень тревожности.

Выводы. Представлен сравнительный анализ психоэмоционального состояния возрастных и молодых первородящих. Использование таких методик, как Миннесотский многоаспектный личностный опросник, цветной тест Люшера и тест исследования тревожности Спилбергера, позволяет составить объективную психологическую оценку личности, определить влияние психоэмоционального состояния на течение беременности, родов и послеродового периода, уменьшить количество осложнений беременности и перинатальных потерь путем разработки комплекса индивидуальных превентивных мер.**Ключевые слова:** возрастные первородящие, психоэмоциональное состояние, Миннесотский многоаспектный личностный опросник, цветной тест Люшера, тест исследования тревожности Спилбергера.**Peculiarities of psycho-emotional state in nulliparous women in advanced age****E.V. Kolomyets**

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

Objective: To evaluate the features of psycho-emotional state in the nulliparous women in advanced age.**Patients and methods.** Research indicators emotional state was conducted in two groups: I group — age first child (30 to 45years) — 100 patients; The second group (control) — first child youth (18 to 30 years) — 100 patients.

Used such techniques as diverse personality Minnesota questionnaire Luscher color test and test «the study of anxiety», Spielberger.

Results. The data on Minnesota multidimensionality questionnaire were better in the second, and the group — young firstborn. The study revealed, as well as the second group are in the range of various estimates — from 70 to 120, while the second group — 60 to 90. And the group is markedly different from the second group of high interest to evaluate 100 — 40%. In the second group 75% of patients with the required profile peak and only 25% go beyond it. In group I 90% of patients with high scores and only 10% of regulations, and in the second — 85% and 15% respectively. Luscher color test results show that group I and significantly high percentage stands at 6–8 items — 75% against 20% of group II, which indicates a high level of anxiety age pregnancy. Only 25% of women first group feels confident. These tests — «the study of anxiety.» Spielberger indicate the highest score and anxiety in the group — 70%, compared to the second group is greater than 7 times. 90% of patients II group with low and moderate levels of anxiety.**Conclusions.** Presents a comparative analysis of the age and emotional state of young firstborn. The use of such techniques as Minnesota multidimensional personality questionnaire, Luscher color test and test «the study of anxiety.» Spielberger gives an objective psychological assessment of personality, emotional state determine the effect on pregnancy, childbirth and the postpartum period, reduce pregnancy complications and perinatal losses by developing complex individual preventive measures.**Keywords:** age first child, emotional state, Minnesota multidimensional personality questionnaire, Luscher color test, test «study of anxiety.» Spielberger.**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 31.05.2016 г.

УДК 618.32-06:159.99

О.О. Бала, В.О. Бенюк, Т.В. Ковалюк, С.В. Бенюк Особливості психоемоційного стану вагітних із завмерлою на ранніх термінах вагітністю

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):40-42; doi 10.15574/PP.2016.66.40

Мета: визначити особливості психоемоційного стану вагітних із завмерлою на ранніх термінах вагітністю.**Пацієнти та методи.** Обстежено 60 жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю (I група) та 30 жінок з прогресуючою вагітністю до 8 тижнів гестації (II контрольна група). З метою визначення особливостей психоемоційного стану жінок проведено опитування за стандартними методиками: визначення рівня нервово-психічної напруги за запитальником Немчина, рівня тривожності за шкалою Спілбергера—Ханіна, рівня тривоги за шкалою Тейлора—Норакідзе.**Результати.** Аналіз психоемоційного стану продемонстрував, що вагітним із фізіологічним перебігом вагітності на ранніх термінах (II групи) притаманний помірний рівень нервово-психічного напруження (40,8±1,3) за шкалою Немчина, середній рівень особистісної та реактивної тривожності (38,6±1,1 та 37,2±1,2 відповідно) за шкалою Спілбергера—Ханіна, середній рівень тривоги за шкалою Тейлора—Норакідзе. У жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю (I група) має місце високий рівень психоемоційного навантаження, реактивної тривожності (57,3±1,6), нервово-психічної напруги (62,6±1,4) та тривоги (31,8±2,3).**Висновки.** Отримані результати вказують на необхідність активної психологічної підтримки жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю, а за потреби — медикаментозної допомоги, адже приєднання психопатологічних ознак не сприяє психоемоційній адаптації та може провокувати розвиток психосоматичних патологічних синдромів у післяабортному періоді та на етапі реабілітації і наступної прегравідарної підготовки.**Ключові слова:** виношування, завмерла вагітність, психоемоційний стан.

Вступ

Серед численних порушень репродуктивної функції у жінок, що впливають на частоту материнської захворюваності та смертності, особливе місце займає один із різновидів мимовільного переривання вагітності, за якого відбувається внутрішньоутробна загибель плода або ембріона і затримка його в порожнині матки. Такий стан має назву «викидень, що не відбувся» (за МКХ-10), або «завмерла вагітність» [1].

За даними офіційної статистики, частота завмерлої вагітності в першому триместрі у структурі репродуктивних втрат становить 10–20%. При даній патології загиблий плід або ембріон може затримуватися внутрішньоутробно на невизначено тривалий час. Затримка загиблого плода (ембріона) в матці негативно позначається на здоров'ї та подальшій репродуктивній функції жінки.

Під час вагітності жіночий організм перебудовується соматично, змінюється гормональний фон, виникає ряд якісно нових емоцій і психологічних проблем. Найбільш бурхливо ці процеси відбуваються у першому триместрі вагітності і впливають на подальший її перебіг. Адекватність соматичної, гормональної, психоемоційної адаптації визначає, чи буде дана вагітність фізіологічною, чи перебігатиме з ускладненнями. Завмерла на ранніх термінах вагітність є гострим психоемоційним стресором, який не лише призводить до негативних переживань — вразливості, тривоги, прикrostі, страху, горя, але й формує патологічне нервово-психологічне підґрунтя — негативне очікування, страх невдачі — під час наступних вагітностей [4,5].

Мета роботи — визначити особливості психоемоційного стану вагітних із завмерлою на ранніх термінах вагітністю.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети ми обстежили 60 жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю (I група) та 30 жінок із прогресуючою вагітністю до 8 тижнів гестації (II контрольна група). З метою визначення особливостей психоемоційного стану жінок проводили їх опитування за стандартними методиками: визначали рівень нервово-психічної напруги за запитальником Немчина, рівень тривожності за шкалою Спілбергера—Ханіна, дослідження рівня тривоги за шкалою Тейлора—Норакідзе [2,3]. Опитування вагітних із завмерлою на ранніх термінах вагітністю проводили протягом першої доби після встановлення діагнозу.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз психоемоційного стану за шкалою самооцінки Спілбергера—Ханіна продемонстрував, що у жінок із завмерлою на ранніх термінах вагітністю рівень особистісної тривожності достовірно не відрізнявся від такого у вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу (табл. 1). Водночас рівень реактивної (РТ) тривожності у вагітних I групи був достовірно вищим ($p < 0,05$), що є природною реакцією на гостру стресову ситуацію і пояснюється неприйняттям ситуації, що склалася, нерозумінням причини, необхідністю подальшого, часто оперативного, лікування.

Середні рівні ОТ та РТ у вагітних II групи розцінюються як необхідний рівень корисної тривоги, що властиве більшості індивідуумів, а тим більше майбутньої матері. Привертає увагу наявність вагітних із низькими рівнями

Таблиця 1

Оцінка особистісної (ОТ) та реактивної тривожності (РТ) жінок за шкалою Спілбергера-Ханіна

Група	Показник	Середні значення показника в групі (M±m)	Кількість обстежених жінок					
			Низька тривожність, <35 балів		Середній рівень тривожності, 35–45 балів		Висока тривожність, >45 балів	
			n	%	n	%	n	%
I група (n=60)	ОТ	41,4±1,3	4	6,7	48	80,0	8	13,3
	РТ	57,3±1,6*	3	5,0	16	26,7	41	68,3
II група (n=30)	ОТ	38,6±1,1	3	10,0	22	73,3	5	16,7
	РТ	37,2±1,2	10	33,3	18	60	2	6,7

Примітка.* — різниця достовірна відносно відповідного показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2

**Показники нервово-психічної напруги (НПН)
та рівня тривоги у вагітних**

Група	Середні значення показника в групі (M±m)	
	НПН за шкалою Немчина	Тривоги за шкалою Тейлора–Норакидзе
I група	62,6±1,4*	31,8±2,3*; n=57
II група	40,8±1,3	16,4±1,6; n=29

Примітка: * — різниця достовірна відносно контрольної групи (p<0,05).

тривожності у I групі (табл. 1). Це свідчить про те, що жінки або досить легко та стійко сприймали переривання даної вагітності, або не усвідомлювали всієї тяжкості та особливостей даного ускладнення вагітності.

Оцінка рівня тривоги за шкалою Тейлора–Норакидзе проводилася у два етапи. Спочатку визначали результат за шкалою неправди та анкети з показником більше 6 балів (3 (5,0%) з I групи, по 1 (3,33%) з II групи) виключали з подальшого аналізу. Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності продемонстрували середні значення тривоги, із завершенням на ранніх термінах вагітності — високі рівні (згідно ключа: 15–25 балів — середній рівень тривоги з тенденцією до високого, 25–40 балів — високий) (табл. 2).

Оцінка результатів анкетування за шкалою Немчина продемонструвала наявність умовної психологічної норми у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та виразної нервово-психічної напруги у жінок із завершенням на ранніх термінах вагітності.

У повсякденному спілкуванні, як і за результатами своїх відповідей на питання анкет, вагітні II групи оптимістично налаштовані, спрямовані в майбутнє, ініціативні, легкі в спілкуванні, емоційна лабільність має позитивне забарвлення. Вагітні I групи демонстрували високий

рівень астенізації, агресивності захисного характеру, прояви виразного страху, тривоги, депресивні тенденції.

Висновки

Аналіз психоемоційного стану по групах продемонстрував, що вагітним із фізіологічним перебігом вагітності на ранніх термінах (II групи) притаманний помірний рівень нервово-психічного напруження (40,8±1,3) за шкалою Немчина, середній рівень особистісної та реактивної тривожності (38,6±1,1 та 37,2±1,2 відповідно) за шкалою Спілбергера—Ханіна, середній рівень тривоги за шкалою Тейлора—Норакидзе. Деяко підвищений рівень реактивної тривожності у 33,3% жінок пояснюється незвичністю, новизною стану вагітності, потребою у швидкому пристосуванні до змін у власному організмі та майбутньому житті. Виявлені середні та високий рівні реактивної тривожності у 66,7% жінок є необхідним рівнем корисної тривоги, притаманним майбутньої матері.

У жінок із завершенням на ранніх термінах вагітності має місце високий рівень психоемоційного навантаження, реактивної тривожності (57,3±1,6), нервово-психічної напруги (62,6±1,4) та тривоги (31,8±2,3). Отримані результати вказують на необхідність активної психологічної підтримки, а за потреби — медикаментозної допомоги, адже приєднання психопатологічних ознак не сприяє психоемоційній адаптації та може провокувати розвиток психосоматичних патологічних синдромів у післяабортному періоді та на етапі реабілітації і наступної прегравідарної підготовки.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати підтверджують доцільність психологічної підтримки жінок із завершенням на ранніх термінах вагітності, необхідність пошуку ефективних методик корекції психоемоційної дизадаптації у даної групи пацієнток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бала О. О. Роль оксидантного стресу в патогенезі завершення на ранніх термінах вагітності / О. О. Бала, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — Київ, 2015. — С. 11—13.
2. Прохоров А. О. Методики діагностики и измерения психических состояний личности / А. О. Прохоров. — Москва: ПЕРСЭ, 2004. — 176 с.
3. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие / Д. Я. Райгородский. — Самара: ИД «БАХРАХ-М», 2001. — 672 с.
4. Kulathilaka S. Depressive disorder and grief following spontaneous abortion/ Kulathilaka S, Hanwella R, de Silva VA. // BMC Psychiatry. — 2016. — Vol. 16 (1). — P. 100.
5. Stressful events, social health issues and psychological distress in Aboriginal women having a baby in South Australia: implications for antenatal care / Weetra D., Glover K., Buckskin M. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. — 2016. — Vol. 6 (1). — P. 88.

Особенности психоэмоционального состояния беременных с замершей на ранних сроках беременностью

О.О. Бала, В.А. Бенюк, Т.В. Ковалюк, С.В. Бенюк

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

Цель — определить особенности психоэмоционального состояния беременных с замершей на ранних сроках беременностью

Пациенты и методы. Обследовано 60 женщин с замершей на ранних сроках беременностью (I группа) и 30 женщин с прогрессирующей беременностью до 8 недель гестации (II контрольная группа). С целью определения особенностей психоэмоционального состояния женщин проведен опрос по стандартным методикам: определение уровня нервно-психического напряжения по опроснику Немчина, уровня тревожности по шкале Спилбергера—Ханіна, уровня тревоги по шкале Тейлора—Норакидзе.

Результаты. Анализ психоэмоционального состояния по группам продемонстрировал, что для беременных с физиологическим течением беременности на ранних сроках (II группы) характерен умеренный уровень нервно-психического напряжения (40,8±1,3) по шкале Немчина, средний уровень личностной и реактивной тревожности (38,6±1,1 и 37,2±1,2 соответственно) по шкале Спилбергера—Ханіна, средний уровень тревоги по шкале Тейлора—Норакидзе. У женщин с замершей на ранних сроках беременностью имеет место высокий уровень психоэмоциональной нагрузки, реактивной тревожности (57,3±1,6), нервно-психического напряжения (62,6±1,4) и тревоги (31,8±2,3).

Выводы. Полученные результаты указывают на необходимость активной психологической поддержки женщин с замершей на ранних сроках беременностью, а при необходимости — медикаментозной помощи, ведь присоединение психопатологических признаков не способствует психоэмоциональной адаптации и может провоцировать развитие психосоматических патологических синдромов в послеабортном периоде и на этапе реабилитации и последующей прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: невынашивание, замершая беременность, психоэмоциональное состояние.

Features of psychoemotional state of pregnant women with missed abortion in the early stages of pregnancy

O. O. Bala, V. A. Benyuk, T. V. Kovalyuk, S. V. Benyuk

Bogomolets National medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose. To determine peculiarities of psychoemotional state of pregnant women with missed abortion in the early stages of pregnancy**Patients and methods.** The study included 60 women with missed abortion in the early stages of pregnancy (I group) and 30 women with an advanced pregnancy to 8 weeks of gestation (II control group). To determine peculiarities of psychoemotional status of women conducted a survey according to standard methods: determination of the level of neuropsychic tension on questionnaire Nemchina, the level of anxiety according to the scale Spielberg—Hanin, the level of anxiety on a scale of Taylor—Norakidze.**Results.** Analysis of psychoemotional state groups have demonstrated that pregnant women with physiological course of pregnancy at an early stage (group II) is characterized by a moderate level of mental stress ($40,8 \pm 1,3$) on a scale of Nemchina, the average level of personal and reactive anxiety ($38,6 \pm 1,1$ and $37,2 \pm 1,2$, respectively) according to the scale Spielberg—Hanin, the average anxiety level on a scale of Taylor—Norakidze. In women with the missed abortion at the early stages of pregnancy there is a high level of psychoemotional load, reactive anxiety ($57,3 \pm 1,6$), mental stress (of $62,6 \pm 1,4$) and anxiety ($31,8 \pm 2,3$ years).**Conclusions.** The obtained results indicate the need for strong psychological support and if necessary medical assistance to women with missed abortion in the early stages of pregnancy, since the accession of psychopathological symptoms does not contribute to the psycho-emotional adaptation and can provoke the development of psychosomatic pathological syndromes in postabortion period and on the phase of rehabilitation and subsequent pregravid preparation.**Сведения об авторах:****Бала Оксана Олеговна** — ассистент каф. акушерства и гинекологии №3 НМУ имени А.А. Богомольца, магистр государственного управления.

Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел. (044) 405-60-33.

Бенюк Василий Алексеевич — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №3 НМУ имени А.А. Богомольца, магистр государственного управления.

Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел. (044) 405-60-33.

Ковалюк Татьяна Владимировна — ассистент каф. акушерства и гинекологии №3 НМУ имени А.А. Богомольца, магистр государственного управления.

Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел. (044) 405-60-33.

Бенюк Светлана Васильевна — ассистент каф. акушерства и гинекологии №3 НМУ имени А.А. Богомольца, магистр государственного управления.

Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел. (044) 405-60-33.

Статья поступила в редакцию 8.04.2016 г.

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 618.33616.12-007-084.2:616-053.1:616-001.8

Ю.В. Давыдова, Т.Д. Задорожная, Л.П. Бутенко,
А.Ю. Лиманская, А.А. Огородник, А.Н. Мокрик

Профилактика гипоксических фетальных осложнений у беременных с врожденными пороками сердца и анемией

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):43-48; doi 10.15574/PP.2016.66.43

Цель исследования — разработать тактику профилактики фетальных гипоксических нарушений у беременных с врожденными пороками сердца (ВПС), сердечной недостаточностью (СН) и железодефицитной анемией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 86 беременных с ВПС и NYHA II–III. Из них у 68 в третьем триместре беременности диагностирована анемия (группа I); 18 беременных с ВПС, NYHA II–III без анемии составили группу II; контрольную группу составили 24 беременные без кардиальной патологии, с физиологическим течением беременности. Всем беременным с оформлением информационного согласия проведено изучение концентрации ферритина, уровня гемоглобина, морфологическое исследование плаценты.

Всем беременным были назначены препараты железа. Перорально назначался железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (Мальтофер) при уровне гемоглобина выше 95 г/л и предполагаемом сроке родов более 40 дней от начала лечения. При уровне гемоглобина ниже 95 г/л внутривенно вводился железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер) с последующим переходом на таблетированное железо (III).

Результаты. В группах беременных I и II не было перинатальных потерь, рождения детей в сроке беременности менее 28 недель и с оценкой по Апгар при рождении ниже 4 баллов. Беременные с цианотичными пороками сердца и необходимостью досрочного родоразрешения в сроке менее 37 недель не включались в исследование. Имела место корреляция между степенью тяжести анемии у женщин с ВПС на фоне СН и недоношенностью, наличием ЗВУР и рождением детей в состоянии асфиксии различной степени (соответственно $r=0,8$, $r=0,75$ и $r=0,85$).

Выводы. Формирование фетоплацентарного комплекса у женщин с ВПС на фоне СН протекает с осложнениями, связанными с наличием тканевой гипоксии, а также с возможным влиянием на этот процесс оксидантного стресса. Развитие железодефицитной анемии в данной группе представляет дополнительный фактор риска плацентарной дисфункции, что подтверждается морфометрическими и морфологическими исследованиями плацент. Ранняя профилактика и своевременное лечение позволяют значительно уменьшить частоту осложнений и улучшить перинатальные исходы в данной группе пациентов.

Ключевые слова: беременность, врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность, железодефицитная анемия, трехвалентное железо, гестационная гипоксия.

Введение

У женщин с врожденными пороками сердца (ВПС) повышен риск развития акушерских и кардиальных осложнений. Наиболее высокий риск аритмии, отека легких, инсульта или остановки сердца во время беременности наблюдается у матерей с тяжелыми левосторонними обструктивными поражениями, легочной гипертензией, синдромом Марфана с расширением корня аорты, а также с симптомами умеренной или тяжелой сердечной недостаточности (функциональный класс NYHA III и IV).

Усугубление гипотензии у матери является наиболее значимым фактором риска для развития задержки внутриутробного роста плода (20–25%) и преждевременных родов (20–25%), при этом наиболее высок риск фетальных потерь у беременных с неоперированными или паллиативно оперированными ВПС. У беременных с цианотичными пороками и, особенно, с сатурацией кислорода менее 85% значительно возрастает риск антенатальной или неонатальной гибели плода, рождения глубоко недоношенного ребенка, развития ЗВУР, геморагических поражений ЦНС вследствие антикоагулянтной терапии или глубокой недоношенности [1,2,5].

В течение первых 10 недель беременности эмбриогенез происходит в условиях гипоксии, поскольку напряжение кислорода в плаценте значительно ниже, чем в окружающих структурах эндометрия. Plugging-блокирующий механизм защищает растущий эмбрион и плацентарные ворсинки от окислительного повреждения; антиоксидантные ферменты, такие как митохондриальная супероксиддисмутаза, не экспрессируются на синцитиотрофобласте ранее 8–9 недель беременности, но в сроке 11–13 недель plugging-механизм нарушается током материнской крови, входящей в межворсинчатое пространство. Маточно-пла-

центарный кровоток (МПК) возрастает экспоненциально с менее чем 50 мл/мин у небеременных до 350 мл/мин в сроке более 37 недель.

Становится понятным, что для обеспечения такого роста МПК (20% от общего материнской сердечного выброса) требуется значительная адаптация материнской сердечно-сосудистой системы.

Сердечный выброс увеличивается на 20–25% в течение первого триместра, достигая пика увеличения на 30–40% к началу третьего триместра. Реализация такого компенсаторного механизма достигается за счет увеличения объема циркулирующей крови, что приводит к повышению ударного объема около 30%, а также за счет увеличения покоя частота сердечных сокращений от 10 до 20 уд/мин и понижения системного артериального давления, что является вторичным за счет действия гестационных гормонов, циркулирующих простагландинов, чрезмерного выброса плацентарных ростовых факторов, низкого сопротивления фето-плацентарного комплекса.

Увеличение общего объема крови связано с увеличением объема плазмы от 30 до 40 мл/кг массы тела, но не общего объема красных кровяных клеток и развития относительной анемии беременных. Увеличение сердечного выброса вместе с низкой вязкостью крови приводит к смещению вправо кривой диссоциации кислорода гемоглобина. Материнский газообмен адаптируется параллельно с гемодинамическими изменениями. Увеличение потребности в кислороде достигается умеренной гипервентиляцией матери и анатомическими изменениями, которые позволяют беременной поддерживать ее респираторную функцию, несмотря на увеличение внутрибрюшного объема.

Сердце эмбриона начинает развиваться сразу после зачатия и формируется в четырехкамерный орган с зам-

Таблица 1

Виды гестационных гипоксических осложнений

Вид гестационной гипоксии	Оксигенация беременной	Оксигенация плода	Маточно-плацентарный кровоток	Перинатальные осложнения, ассоциированные с гипоксией
Предплацентарная (проживание в высокогорье, цианотичные пороки сердца, анемия)	Нарушена	Нарушена	+/-	ЗВУР
Маточно-плацентарная гипоксия	Нормальная	Нарушена	Нарушен	Преэклампсия Плацентарная дисфункция
Постплацентарная гипоксия	Нормальная	Нарушена	Нормальный	ЗВУР Болезни плода

кнутыми системами кровообращения за восемь недель. В течение этого периода насыщение кислородом окружающей среды не превышает 20%, защищая эмбрион от окислительного повреждения. К концу этого периода экстравиллезные пространства трофобласта начинают заполняться материнской кровью, что позволяет насытить сформированное сердце плода кислородом. Насыщение плода кислородом постепенно увеличивается в течение второго триместра до примерно 60%. Для поддержания адекватной циркуляции сердцебиение плода регулируется в зависимости от непрерывного роста объема циркулирующей крови и нагрузки давлением. Справа и слева желудочки работают параллельно, регулируя выбросы через несколько пренатальных шунтов, которые закроются в раннем послеродовом периоде.

Внутриутробная гипоксия связана с различными материнскими, плацентарными и фетальными причинами, которые могут проявляться по-разному и имеют разные результаты.

Гипоксические гестационные осложнения делятся на три вида (табл. 1).

В клинике акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» особое внимание уделяется ранней диагностике и коррекции первых двух видов гестационной гипоксии, особенно в группе беременных с пороками сердца и анемией.

Материнские гематологические нарушения могут непосредственно влиять на передачу кислорода. Железодефицитная анемия (ЖДА) связана с повышенным риском развития ЗВУР и преждевременных родов.

На начальном этапе влияния гипоксии эмбрион может быть в состоянии адаптироваться за счет увеличения кровоснабжения мозга, миокарда и верхней части тела и снижения перфузии почек, желудочно-кишечного тракта и нижних конечностей. Это перераспределение крови позволяет преимущественную доставку питательных веществ и кислорода к жизненно важным органам. Расширение церебральных сосудов для защиты мозга от гипоксического повреждения приводит к снижению постнагрузки левого желудочка, а системное сужение сосудов нижних отделов тела увеличивает постнагрузку правого желудочка [1,2,5]. В соответствии с этой концепцией, эхокардиографические исследования свидетельствуют о повышении кровотока в средней мозговой артерии и сдвиге сердечного выброса в пользу левого желудочка [3,7]. С дальнейшим ухудшением снабжения плода кислородом этот защитный механизм уже не срабатывает, что приводит к снижению сердечного выброса и появлению дистресса плода. Заключительный этап характеризуется снижением систолической и диастолической дисфункции у плода, возникновением вторичной ишемии миокарда [1,4,6]. Кроме того, повышение сокращений предсердий результирует в передаче волн давления в венозный про-

ток и пупочную вену, вызывая сниженный или реверсный кровоток. Если на этом этапе не провести родоразрешение, то наступит антенатальная гибель плода.

При анализе результатов экспериментальной животной модели (создание гипоксии миокарда у плода овцы) доказано, что при этом сердечный выброс снижался, уровень гемоглобина повышался, чтобы поддержать около-нормальный уровень доставки кислорода в фетальный миокард. В этой модели коронарный кровоток плода повышался, хотя при этом не увеличивалось соотношение капилляры/мышечные волокна, плотность капиллярного объема, диаметра капилляров, но сократимость миокарда снижалась.

Человек рождается с ≈270 мг железа, однако общая потребность в железе при беременности гораздо выше. Увеличивается количество эритроцитов у матери, сама плацента имеет существенные потребности в железе, содержание которого в сроке родов составляет около 90 мг. С точки зрения баланса, беременная может восстановить ≈600 мг железа из-за прекращения менструаций, а также вследствие восстановления эритроцитов, синтезированных во время беременности. В первом триместре беременности есть только небольшое увеличение потребности в железе, которое может быть покрыто с помощью прекращения менструаций. Однако с увеличением объема циркулирующей крови, ростом плода, потребность в железе возрастает, а баланс железа при беременности может быть достигнут только при адекватном депо железа при зачатии (около 300 мг).

Так, **хроническая гипоксия имеет большее повреждающее действие на сердце плода, чем хроническая анемия**, так как высокая афинность кислорода фетального гемоглобина позволяет компенсировать эту проблему. Если гипоксия плода связана только с анемией у матери, плод реагирует повышением сердечного выброса и трансплацентарного трансфера кислорода, активно вмешиваясь в метаболизм железа матери.

Профилактике внутриутробной гипоксии плода необходимо уделять внимание еще и потому, что внутриутробное воздействие гипоксии приводит к ремоделированию апоптоза клеток.

Апоптоз является активным физиологическим контролинг-процессом, который удаляет нежелательные или дефектные клетки внутренней запрограммированной гибелью клеток. В клетках миокарда крыс, подвергшихся воздействию окислительного стресса внутриутробно, многие гены, которые влияют на межклеточную связь, выживание и обмен сигналами, были подавлены [1,2]. Это подавление считается частично ответственным за долгосрочные последствия внутриутробной гипоксии и оставляет стойкий сердечно-сосудистый «отпечаток», что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни. Транскрипция гена теплового шока Hsp70 может быть примером этого явления, так как Hsp70

Таблица 2

Схема назначения неионных препаратов железа у беременных с ВПС на фоне СН

Показания	Введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (расчет дозы по формуле Ганзони)	Прием перорального железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса (100 мг дважды в день)
Уровень гемоглобина менее 95 г/л и предполагаемая дата родов через 30–40 дней от начала лечения	+ (1 этап)	+ (2 этап)
Уровень гемоглобина более 95 г/л и предполагаемая дата родов через 30–40 дней от начала лечения	+ (если предполагается абдоминальное родоразрешение)	+ (если предполагается родоразрешение через естественные родовые пути без необходимости укорочения потужного периода)
Уровень гемоглобина менее 95 г/л и предполагаемая дата родов менее 20 дней от начала лечения	+	—
Наличие цианотичного порока сердца и уровень гемоглобина менее 110 г/л	+ (1 этап)	+ (2 этап)

является белком, который защищает миокард от ишемии, напряжения (гипертермии) и ингибирует апоптоз, предотвращая образование каспазы-9 [1,2]. В условиях хронической внутриутробной гипоксии экспрессия Hsp70 подавляется [1,2]. Этот эффект сохраняется в зрелом возрасте и может объяснить, почему у части взрослых миокард более уязвим в отношении ишемии/реперфузии [3,4]. Экспрессия эндотелиального оксида азота также важна для долгосрочной кардиопротекции кардиомиоцитов. Уровни эндотелиального NO также ниже в миокарде крыс, подвергшихся внутриутробной гипоксии [1,2]. Подобные изменения наблюдались в регулировании бета-адренорецепторов (βARs) и соединительных G белков. β₂AR и G_sα активируются в миокарде взрослых крыс, которые были подвержены хронической внутриутробной гипоксии. Эта регуляция сохраняет сердечную сократимость при гипоксии, но механизм регулирования теряется в зрелом возрасте, предположительно из-за неправильно го внутриутробного программирования.

Цель исследования — разработать тактику профилактики фетальных гипоксических нарушений у беременных с врожденными пороками сердца, сердечной недостаточностью и желездефицитной анемией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 86 беременных с ВПС и NYHA II–III. Из них у 68 в третьем триместре беременности диагностирована анемия (группа I), 18 беременных с ВПС, NYHA II–III без анемии составили группу II, контрольную группу составили 24 беременные без кардиальной патологии, с физиологическим течением беременности. Всем беременным с оформлением информационного согласия проведено изучение концентрации ферритина, уровня гемоглобина, морфологическое исследование плаценты.

Всем беременным с ВПС на фоне сердечной недостаточности (СН) и анемией назначались препараты железа. Пероральный железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (Мальтофер) назначался при уровне гемоглоби-

Таблица 3

Исходы беременности у женщин с ВПС на фоне СН

Группа	Срок беременности менее 37 недель (абс.ч./%)	Срок беременности 37–40 недель (абс.ч./%)
I (n=68)	16 (23,5)	52 (76,5)
Ia (n=24) (Hb 70–80 г/л)	8 (33,3)	16 (66,7)
Ib (n=26) (Hb 81–95 г/л)	6 (23,7)	20 (76,3)
Ic (n=18) (Hb 96–104 г/л)	2 (11,1)	16 (88,9)
II (n=18)	3 (16,6)	15 (83,4)
Контрольная (n=24)	1 (4,1)	23 (95,9)

на выше 95 г/л и предполагаемом сроке родов более 40 дней от начала лечения. При уровне гемоглобина ниже 95 г/л внутривенно вводился железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер) с последующим переходом на таблетированное железо (III). Учитывая, что беременные с ВПС на фоне СН имеют высокий риск оксидантного стресса, ионные препараты двухвалентного железа не назначались, **как не обладающие преимуществом для данной группы беременных** (риск осложнений со стороны ЖКТ 1:100 против 1:10000 у неионных препаратов трехвалентного железа).

Алгоритм назначения препаратов трехвалентного железа представлен в таблице 2.

Результаты исследования и их обсуждение

Необходимо подчеркнуть, что в группах беременных I и II не было перинатальных потерь, рождения детей в сроке беременности менее 28 недель и с оценкой по Апгар при рождении ниже 4 баллов. Беременные с цианотичными пороками сердца и необходимостью досрочного родоразрешения в сроке менее 37 недель не включались в исследование.

В таблице 3 представлены результаты беременности в исследуемых группах беременных.

Таблица 4

Морфометрические и морфологические показатели плацент у женщин с ВПС на фоне СН

Группа	Масса плаценты (г)	Объем плацент (куб.см)	Число котиледонов (шт)	Отложение фибрина (%)	Наличие синцитиальных узлов	Пролиферация цитотрофобласта
Ia (n=24) (Hb 70–80 г/л)	295,4±9,6	252,2±3,4	9,2	66,6	++	++
Ib (n=26) (Hb 81–95 г/л)	378,7±8,5	312,5±4,2	11,3	46,1	+	+
Ic (n=18) (Hb 96–104 г/л)	421,5±8,9	338,8±3,7	16,2	27,8	+	+
II (n=18)	432,3±9,3	348,3±4,6	16,3	11,1	+	—
Контрольная (n=24)	448,6±5,6	360,5±4,2	18,2	4,1	—	—

Таблица 5

Основные перинатальные исходы у женщин с ВПС на фоне СН, абс.ч./%

Группа	ЗВУР	Недоношенные	Оценка по Апгар на 1 мин < 7 баллов	Ферритин (нм/мл)
I (n=68)	7/10,3	16/23,5	33/48,5	
Ia (n=24) (Hb 70–80 г/л)	4/16,7	8 /33,3	17/70,8	9,8±1,1
Ib (n=26) (Hb 81–95 г/л)	2/7,7	6/23,1	11/42,3	11,3±1,3
Ic (n=18) (Hb 96–104 г/л)	1/5,5	2/11,1	5/27,8	11,2±1,4
II (n=18)	1/5,5	3/16,7	5/27,8	9,3±1,7
Контрольная (n=24)	—	1/4,2	1/4,2	26,2±1,4

Таблица 6

Динамика показателей крови на фоне лечения препаратом «Венофер»

Показатель	Группа беременных с ВПС на фоне СН	
	до лечения	после лечения
Эритроциты, 10 ⁹ /л	2,49±0,21	3,13±0,11*
Гемоглобин, г/л	85,03±4,34	97,11±3,86*
Ферритин, нм/мл	9,2±1,2	13,6±1,1*
Железо, мкмоль/л	5,96±1,03	14,5±2,04*

Примечание: * – достоверность различий показателей между группами до и после лечения (p<0,05).

В таблице 4 представлены данные морфологических исследований плацент женщин обследуемых групп.

В таблице 5 представлены данные о состоянии новорожденных от матерей исследуемых групп.

Как свидетельствуют приведенные данные, имеет место корреляция между степенью тяжести анемии у женщин с ВПС на фоне СН и недоношенностью, наличием ЗВУР и рождением детей в состоянии асфиксии различной степени (r=0,8, r=0,75 и r=0,85 соответственно).

Также необходимо отметить, что в группе беременных с ВПС на фоне СН, но без анемии, имеет место повышение частоты недоношенности, ЗВУР и асфиксии при рождении (p<0,05 по сравнению с контрольной группой). Это может объясняться низким уровнем ферритина на момент обследования, что свидетельствует об истощенном депо железа в данной группе беременных.

Как уже отмечалось выше, женщинам с уровнем гемоглобина ниже 95 г/л назначался препарат «Венофер» («Такеда») в дозировке 5 мл (100 мг железа) на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно капельно. Из таблицы 6 видно, что после лечения Венофером отмечается достоверное увеличение показателей эритроцитов, гемоглобина у беременных с ВПС и анемией. Также наблюдается корреляционная связь между показателями

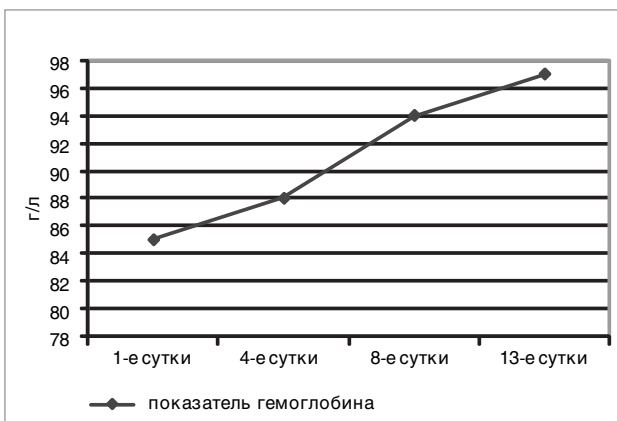


Рис. Динамика увеличения показателя гемоглобина после проведенного лечения

ферритина и гемоглобина у беременных после проведенного лечения (r=0,45; p<0,05).

На рисунке видно, что у же на 4–5 день от начала лечения препаратом «Венофер» («Такеда») отмечается тенденция к росту показателя гемоглобина у женщин с ВПС на фоне СН и анемии, а через две недели наблюдается увеличение показателей гемоглобина почти на 15% (p<0,05) от исходного.

Вышеприведенные данные доказывают высокую результативность использования препарата «Венофер» («Такеда») у беременных группы высокого риска.

Как известно, при физиологической беременности плацента созревает гетерогенно, так как котиледоны менее зрелые, потому что лучше оксигенируются (у них меньше синцитиальных узелков), чем периферические части плаценты, которые меньше оксигенируются возвратным током крови к матке. Ускоренное гетерогенное гиперсозревание является отличительным признаком нарушения маточно-плацентарного кровообращения, что имело место в плацентах женщин с ВПС, СН и анемией. Гомогенное созревание плаценты отражает патологические процессы ее функционирования на протяжении всей беременности, что также отмечалось в плацентах женщин I и II группы.

Выводы

1. Формирование фетоплацентарного комплекса у женщин с ВПС на фоне СН протекает с осложнениями, связанными с наличием тканевой гипоксии, а также с возможным влиянием на этот процесс оксидантного стресса.
2. Развитие железодефицитной анемии в данной группе представляет дополнительный фактор риска плацентарной дисфункции, что подтверждается морфометрическими и морфологическими исследованиями плацент.
3. Необходимо отметить, что, благодаря интенсификации терапии анемии (применение внутривенного железа Венофер изолировано или поэтапно с таблетированной формой трехвалентного железа Мальтофер), при сохраненной базовой терапии кардиальной и сосудистой патологии, удалось добиться стабилизации состояния беременных с ВПС на фоне СН, избежать прогрессирования СН и необходимости проведения досрочного родоразрешения по показаниям со стороны матери, плода или сочетанным, а также избежать перинатальных потерь, рождения детей в состоянии тяжелой асфиксии.
4. В группе беременных с ВПС на фоне СН необходимо уделять особое внимание профилактике дефицита железа и ранней коррекции дефицита железа на этапе прегравидарной консультации и прегравидарной подготовки как важной составляющей профилактики гипоксических фетальных осложнений, так как, по данным морфологического исследования плацент, изменения ее структуры происходят на ранних стадиях хориогенеза, а наличие тканевой гипоксии в данной группе беременных негативно влияет на плацентогенез во втором и

третьем триместрах беременности, что требует активного медикаментозного сопровождения.

5. Проведение активного медикаментозного сопровождения внутривенными (Венофер) и пероральными препаратами трехвалентного железа (Мальгофер) в третьем триместре гестации показывает свою высокую эффективность в группе беременных высокого кардиального и перинатального риска, однако начало подобной терапии во втором триместре при условии выявления дефицита железа и железодефицитной анемии значительно снизило бы частоту акушерских и перинатальных осложнений.

6. Необходимо дополнить алгоритм антенатального наблюдения за беременными с ВПС на фоне СН определением ферритина при первом антенатальном визите и развернутым анализом крови (морфометрия эритроцитов). Это позволит провести раннюю диагностику дефицита железа, на этапе до развития железодефицитной анемии реализовать адекватную его коррекцию и тем самым избежать сочетанного негативного воздействия на беременную и развивающийся плод хронической гипоксии за счет дисциркуляторных расстройств и нарушения оксигенации тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker D. J. P. In utero programming of cardiovascular disease / D. J. P. Barker // *Theriogenology*. — 2000. — Vol. 53, № 2. — P. 555—574.
2. Barker D. J. P. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension / D. J. P. Barker // *Nature Clinical Practice Nephrology*. — 2006. — Vol. 2, № 12. — P. 700—707.
3. Diastolic circulatory dynamics in the presence of elevated placental resistance and retrograde diastolic flow in the umbilical artery: a Doppler echographic study in lambs / Fouron J.-C., Teysier G., Maroto E. [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1991. — Vol. 164, № 1. — P. 195—203.
4. Kalaivani K. Prevalence & consequences of anaemia in pregnancy / K. Kalaivani // *Indian J. Med. Res.* — 2009. — Vol. 130. — P. 627—33.
5. Sharma S. K. Hematologic and coagulation disorders / S. K. Sharma // *Chestnut's Obstetric Anesthesia. Principles and Practice* / Chestnut D. H., Polley L. S., Tsen L. C., Wong C. A. editors. — 4th ed. — USA : Mosby Elsevier, 2009. — P. 943—7.
6. Thompson L. P. Effects of chronic hypoxia on fetal coronary responses / L. P. Thompson // *High Altitude Medicine and Biology*. — 2003. — Vol. 4, № 2. — P. 215—224.
7. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005 / McLean E. [et al.] // *Public Health Nutrition*. — 2009. — Vol. 12, № 4. — P. 444—454.

Профілактика гіпоксичних фетальних ускладнень у вагітних із природженими вадами серця та анемією

Ю.В. Давидова, Т.Д. Задорожна, Л.П. Бутенко, А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник, О.М. Мокрик

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

Мета дослідження — розробити тактику профілактики фетальних гіпоксичних порушень у вагітних з природженими вадами серця (ПВС), серцевою недостатністю (СН) і залізодефіцитною анемією.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилися 86 вагітних із ВВС і NYHA II–III. З них у 68 в третьому триместрі вагітності діагностована анемія (група I); 18 вагітних з ПВС, NYHA II–III без анемії склали групу II; контрольну групу склали 24 вагітні без кардіальної патології, з фізіологічним перебігом вагітності. Усім вагітним з оформленням інформаційного згоди проведено вивчення концентрації феритину, рівня гемоглобіну, морфологічне дослідження плаценти.

Усім вагітним були призначені препарати заліза. Перорально призначався заліза (III) гідроксид полімальтозний комплекс (Мальгофер) при рівні гемоглобіну вище 95 г/л і передбачуваному терміні пологів більше 40 днів від початку лікування. При рівні гемоглобіну нижче 95 г/л внутрішньовенно вводився заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс (Венофер) з подальшим переходом на таблетоване залізо (III).

Результати. У групах вагітних I і II не було перинатальних втрат, народження дітей у терміні вагітності менше 28 тижнів та з оцінкою по Апгар при народженні нижче 4 балів. Вагітні з ціанотичними вадами серця і необхідністю дострокового розродження в терміні менше 37 тижнів не включалися в дослідження. Мала місце кореляція між ступенем важкості анемії у жінок з ВВС на тлі СН і недонашеністю, наявністю ЗВУР і народженням дітей у стані асфіксії різного ступеня (відповідно $r=0,8$, $r=0,75$ і $r=0,85$).

Висновки. Формування фетоплацентарного комплексу у жінок з ВВС на тлі СН перебігає з ускладненнями, пов'язаними з наявністю тканинної гіпоксії, а також із можливим впливом на цей процес оксидантного стресу. Розвиток залізодефіцитної анемії у даній групі є додатковим чинником ризику плацентарної дисфункції, що підтверджується морфометричними і морфологічними дослідженнями плацент. Рання профілактика і своєчасне лікування дозволяють значно зменшити частоту ускладнень і поліпшити перинатальні наслідки в цій групі пацієнтів.

Ключові слова: вагітність, природжені вади серця, серцева недостатність, залізодефіцитна анемія, тривалентне залізо, гестаційна гіпоксія.

Prevention of hypoxic fetal complications in pregnant women with congenital heart disease and anemia*Y. Davydova, T. Zadorozhna, L. Butenko, A. Limanskaya, A. Ogorodnyk, A. Mokrik*

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

The aim of the study is — to develop a strategy of prevention of hypoxic fetal abnormalities in pregnant women with congenital heart disease, heart failure and iron deficiency anemia.

Materials and methods. The study included 86 pregnant women with CHD and NYHA II–III. 68 women in the third trimester of pregnancy is diagnosed anemia (group I), 18 pregnant women with CHD, NYHA II–III without anemia (II group), the control group consisted of 24 pregnant women without cardiac disease, with physiological pregnancy. All pregnant with information registration consent studied the concentration of ferritin, hemoglobin level, morphological study of the placenta.

All pregnant women were assigned to iron supplements, oral iron (III) hydroxide polymaltose complex (Maltofer) when hemoglobin levels above 95 g/l and the expected delivery date more than 40 days of starting treatment. When the hemoglobin level below 95 g/l of intravenously administered iron (III) hydroxide sucrose complex (Venofer) followed by transfer to oral iron (III).

Results. In groups of pregnant I and II did not have perinatal losses, births in gestation less than 28 weeks, with a score Apgar at birth of less than 4 points. Pregnant women with cyanotic heart defects and the need for early delivery in less than 37 weeks are not included in the study. Also, there is a correlation between the degree of severity of anemia in women with CHD with HF and prematurity, and the presence of IUGR child birth asphyxia able to varying degrees (respectively, $r=0,8$, $r=0,75$ and $r=0,85$).

Conclusions. Formation of fetoplacental unit in women with CHD on a background of heart failure occurs with complications associated with the presence of tissue hypoxia, as well as the possible impact on the process of oxidative stress. The development of iron deficiency anemia in this group is an additional risk factor for placental dysfunction, which is confirmed by morphometric and morphological studies of placentas. Early prevention and prompt treatment can significantly reduce the incidence of complications and improve perinatal outcomes in this group of patients.

Key words: pregnancy, congenital heart disease, heart failure, iron deficiency anemia, ferric iron, gestational hypoxia.

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.

Задорожная Т.Д. — д.мед.н., зав. лабораторией патоморфологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Бутенко Л.П. — 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.

Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения 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.

Мокрик А.Н. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 6.04.2016 г.

УДК 618.3-06:616-008.3/.8+618.5:612.392.64

Г.В. Фединчук, В.А. Маляр

Вплив лікувально-профілактичних заходів на гомеостаз та біохімічний обмін при прееклампсії на тлі йододефіциту

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):49-51; doi 10.15574/PP.2016.66.49

Мета — оцінити вплив у порівняльному аспекті розроблених лікувально-профілактичних заходів і базисної терапії на гомеостаз та біохімічний обмін у вагітних жінок при прееклампсії на тлі йододефіциту.

Пацієнти та методи. Обстежено в порівняльному аспекті 50 вагітних із прееклампсією та патологією щитоподібної залози на тлі йододефіциту, в яких лікувально-профілактичні заходи проводилися за удосконаленою нами методикою (I група). Групу порівняння (II групу) становили 50 вагітних із прееклампсією та патологією щитоподібної залози на тлі йододефіциту, які отримували базисну терапію згідно з клінічним протоколом. До контрольної групи увійшли 30 соматично здорових вагітних із нормальним перебігом вагітності та достатнім забезпеченням організму йодом (медіана йодурії >100 мкг/л). Обстеження проводилося у два етапи: I етап полягав у виділенні репрезентативних груп серед вагітних, у яких верифікований діагноз прееклампсії в поєднанні з йододефіцитом; II етап — повторне обстеження даних вагітних у терміні 36–38 тижнів гестації після лікування.

Результати. Встановлено достатню ефективність запропонованого з метою корекції комплексного підходу з включенням препаратів: риб'ячого жиру, тріовіту, актовегіну і аспірину в нормалізації гомеостазу, обмінних процесів і функції печінки.

Висновки. Гестаційний гомеостаз у вагітних на тлі патології щитоподібної залози і йододефіциту є порушеним, що потребує відповідної корекції як функцій щитоподібної залози, так і гомеостазу, обміну речовин та функції плаценти.

Ключові слова: прееклампсія, йододефіцит, гомеостаз.

Вступ

Прееклампсія (ПЕ) та йододефіцитні захворювання призводять до порушення адаптаційних можливостей материнського організму, що веде до неадекватного забезпечення потреб плода і є однією з основних причин перинатальних втрат [1, 4]. При неспроможності адаптаційних можливостей материнського організму на тлі ПЕ в поєднанні з йододефіцитними захворюваннями може виникнути синдром поліорганної функціональної недостатності, який посідає одне з основних місць серед причин материнської і перинатальної смертності [6]. У структурі акушерської патології частота ПЕ, за даними різних авторів [2], сягає від 1,5% до 25,0%, а в умовах природної нестачі йоду — до 26,0% [3]. Активізація тромбоцитарно-судинного гомеостазу при ПЕ відбувається за певних змін балансу простаноідів. Відомо, що на обмін продуктів арахідонової кислоти впливають тиреоїдні гормони [5]. У літературі наводяться дані щодо значних коливань вмісту тиреоїдних гормонів при ПЕ [13, 14]. Зниження гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) у сироватці крові матері корелює з тяжкістю ПЕ або еклампсії і високим рівнем ендотеліну [12]. Враховуючи різноманітність патологічних змін при даному ускладненні вагітності, терапія ПЕ в багатьох випадках не охоплює всі ланки порушень функції органів і систем, що зумовлює її низьку ефективність, а тому удосконалення лікувально-профілактичних заходів при ПЕ в поєднанні з йододефіцитними станами має важливе науково-практичне значення.

Мета роботи — оцінити вплив у порівняльному аспекті розроблених лікувально-профілактичних заходів і базисної терапії на гомеостаз та біохімічний обмін у вагітних жінок при ПЕ на тлі йододефіциту.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено в порівняльному аспекті 50 вагітних із ПЕ та патологією щитоподібної залози (ПЩЗ) на тлі йододефіциту, в яких лікувально-профілактичні заходи

проводилися за удосконаленою нами методикою (I група). Групу порівняння (II групу) становили 50 вагітних із ПЕ і ПЩЗ на тлі йододефіциту, які отримували базисну терапію згідно з клінічним протоколом. До контрольної групи увійшли 30 соматично здорових вагітних із нормальним перебігом вагітності та достатнім забезпеченням організму йодом (медіана йодурії >100 мкг/л). Обстеження проводилося у два етапи: I етап полягав у виділенні репрезентативних груп серед вагітних, у яких верифікований діагноз ПЕ в поєднанні з йододефіцитом; II етап — повторне обстеження даних вагітних у терміні 36–38 тижнів гестації після лікування.

Рівень йодної забезпеченості вагітних жінок оцінювався за допомогою визначення медіани йодурії (Me) [8]. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи оцінювався за рівнем тиреотропного (ТТГ), трийодтироніну (Т3), вільного тироксину (fT4) у сироватці крові імуноферментним методом. Біохімічний аналіз виконувався у біохімічній лабораторії на апараті «Біомедіка», показники гомеостазу визначалися за загальноприйнятими методиками.

До комплексу удосконалених лікувально-профілактичних заходів входили такі препарати: риб'ячий жир, до складу якого входить (близько 770 мкг органічного йодиду калію в одній чайній ложці препарату), вітаміни А і Д2, омега-3 поліненасичені кислоти (по 1 ч.л. 2–3 рази/добу); вітамінно-оксидний комплекс тріовіт: вітаміни А (10 мг), Е (40 мг), С (100 мг) та мікроелемент селен (50 мкг); актовегін (200 мг/добу протягом 4 тижнів), з метою поліпшення метаболізму. Для корекції гемостазіологічних показників із 16 по 34 тижень гестації до комплексної терапії входив аспірин (75 мг/добу), а для компенсації гіпотиреозу призначався левотироксин (>100 мкг/добу) під контролем рівнів гормонів у сироватці крові ТТГ, fT4, Т3 через 30 днів після розпочатого лікування.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою програми Microcal Origin Version 4.0

Таблиця 1

Порівняльний аналіз показників гемостазу в досліджуваних групах (M±m)

Показник	Термін гестації	Група вагітних		
		I (n=50)	II (n=50)	контрольна (n=30)
Фібриноген, г/л	28–33	3,82±0,21	4,34±0,14*	3,03±0,26
	36–38	3,44±0,50	4,39±0,18*	3,15±0,14
Протромбіновий час, с	28–33	13,67±0,36	10,25±1,12*	14,12±0,83
	36–38	13,75±0,46	10,02±0,75*	13,87±0,72
Агрегація тромбоцитів з АДФ, %	28–33	72,91±2,23	68,41±1,51*	75,32±2,03
	36–38	73,11±2,48	67,14±1,28	74,21±1,81

Примітка: * p<0,05 – вірогідність відносно контрольної групи.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз біохімічних показників у досліджуваних групах (M±m)

Показник	Термін гестації	Група вагітних		
		I (n=50)	II (n=50)	контрольна (n=30)
Загальний білок, г/л	28–33	60,83±2,56	55,30±1,98*	65,86±2,55
	36–38	62,45±2,18	52,82±2,86*	67,73±2,36
Альбумін, г/л	28–33	50,86±1,37	48,36±1,76*	51,13±2,56
	36–38	49,61±2,01	45,18±2,11*	50,16±2,35
Загальний білірубін, ммоль/л	28–33	12,07±2,56	16,51±1,87*	11,91±1,12
	36–38	12,83±2,31	15,76±2,14*	12,0±1,36
Холестерин, ммоль/л	28–33	4,68±0,32	5,81±0,20*	4,59±0,21
	36–38	4,62±0,28	5,79±0,12*	4,56±0,34
Цукор крові, ммоль/л	28–33	4,61±0,51	4,81±0,32	4,42±0,65
	36–38	4,52±0,36	4,76±0,56	4,32±0,51
Лужна фосфатаза, мкат/л	28–33	2,21±0,15	1,24±0,15*	2,23±0,18
	36–38	2,32±0,19	1,23±0,19*	2,35±0,12

Примітка: * p<0,05 – вірогідність відносно контрольної групи.

з використанням перевірки правильності розподілу, t-критерію Стюдента [9].

Результати дослідження та їх обговорення

За одержаними даними, у 80,0% вагітних із ПЕ на тлі йододефіциту розроблена комплексна терапія дала змогу ліквідувати йододефіцит, на що вказала медіана йодурії (117,65 мкг/л). У разі базисної терапії медіана йодурії становила 104,42 мкг/л і знаходилася на межі норми.

При визначенні рівнів гормонів (ТТГ, fT4, Т3) у вагітних із ПЕ і ПЩЗ на тлі йододефіциту рівень fT4 у I групі становив 17,05±0,58 нмоль/л і не відрізнявся від групи контролю – 17,11±0,12 нмоль/л, а в порівняльній групі – 15,12±0,32 нмоль/л. На тлі традиційної терапії в терміні 36–38 тижнів гестації ТТГ був суттєво вищим, ніж у групі контролю (3,03±0,05 мМО/л проти 2,97±0,04 мМО/л, p<0,05), що могло свідчити про недостатню компенсацію функції ЩЗ.

Дослідження гомеостазу і біохімічних показників у всіх вагітних як на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів, так у разі традиційних, дало змогу встановити, що показники гомеостазу та біохімічного обміну в 36–38 тижнів гестації знаходилися в межах фізіологічної норми, що підтвердило ефективність обох методів.

На наш погляд, введення актовегіну і аспірину до терапевтичної схеми, починаючи з 16 по 34 тижнів гестації, дало змогу запобігти суттєвим змінам системи гомеостазу, починаючи з 28–33 тижнів (p>0,05) і до розродження (p>0,05). На тлі традиційної терапії з 28–33 тижнів вагітності відмічалися відносно середні

показники контрольної групи, достовірне зниження агрегації тромбоцитів з АДФ (до 68,41±1,51%, p<0,05) та протромбінового часу (до 10,25±1,12 с, p<0,05) при підвищенні рівня фібриногену (до 4,34±0,14 г/л, p<0,05).

Аналогічна закономірність зберігалася і в 36–38 тижнів гестації (p<0,05), (табл. 1).

Одержані дані підтвердили думку окремих авторів [7, 10] про розвиток хронічної форми ДВЗ-синдрому на тлі ПЕ, що є однією з причин розвитку плацентарної недостатності внаслідок порушення мікроциркуляції в матково-плацентарному басейні [11].

Водночас, у цих вагітних, як засвідчив порівняльний аналіз між групами і групою контролю, на тлі запропонованої терапії порівняно з традиційною, кількість білка і альбуміну зросла на 22,3% і 10,0%, покращився обмін білірубіну і холестерину (p<0,05), вуглеводний обмін суттєво не змінився (p>0,05), (табл. 2).

Активність лужної фосфатази збільшилася в 1,9 разу відносно групи порівняння (II група), що вказало на нормалізацію функції плаценти.

Висновки

Гестаційний гомеостаз у вагітних на тлі ПЩЗ і йододефіциту є порушеним, що потребує відповідної корекції як функцій ЩЗ, так і гомеостазу, обміну речовин та функцій плаценти. Встановлено достатню ефективність запропонованого з метою корекції комплексного підходу з включенням препаратів: риб'ячого жиру, тріовіту, актовегіну і аспірину в нормалізації гомеостазу, обмінних процесів і функції печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобик Ю.Ю. Порівняльна оцінка частоти ускладнень перебігу вагітності та раннього неонатального періоду в умовах природної йодної недостатності / Ю.Ю. Бобик, Р.М. Міцода // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — 2007. — С. 51—56.
2. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 1. — С. 3—6.
3. Герзанич С.О. Перинатальні аспекти йододефіцитних станів (патогенез, прогнозування, профілактика і лікування ускладнень): автореф. дис. ... д.мед.н.: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / С.О. Герзанич. — Київ, 2011. — 34 с.
4. Дашкевич В.Є. Скринінг перинатальних ускладнень в умовах йодного дефіциту / В.Є. Дашкевич, С.О. Герзанич, С.В. Бабенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — Т. 72, № 2. — С. 70—73.
5. Дроздова Т.А. Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції порушень тромбодитарно-судинного гемостазу у вагітних з преєклампсією: автореф. дис. ... к.мед.н.: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Т.А. Дроздова. — Київ, 2000. — 19 с.
6. Запорожан В.М. Методичні підходи до оцінки тяжкості гестозу / В.М. Запорожан, В.І. Кожаків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 6. — С. 101—106.
7. Лоскутова Т.О. Стан системи гемостазу у вагітних з гіпертензивними розладами та генними поліморфізмами / Т.О. Лоскутова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2013. — № 1. — С. 151—154.
8. Оценка йодной недостаточности. Болезни и контроль за их ликвидацией: руководство для руководителей программ. — 2-е изд. [Электронный ресурс] / ИССИДД, ЮНИСЕФ и ВООЗ, 2001. — Режим доступа: URLhttp://www.iccidd.org/pages/technical-resources.php. — Название с экрана.
9. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях: практическое руководство / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. — Москва: ГЭОТАР—Медиа, 2006. — 303 с.
10. Сидорова И.С. Гестоз и материнская смертность / И.С. Сидорова, О.В. Зайратьянц, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 2. — С. 13—15.
11. Шамелашвили К.Л. Корреляция показателей системы гемостаза с маркерами перекисного окисления липидов у беременных с преэклампсией / К.Л. Шамелашвили, Т.А. Лоскутова, Н.И. Штеменко // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. — 2013. — № 17 (1056). — С. 196—201.
12. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia-eclampsia / M. Basbug, E. Aygen, M. Tayyar [et al.] // Obstet Gynecol. — 1999. — Vol. 94. — P. 551—555.
13. Early pregnancy soluble E-selectin concentrations and risk of preeclampsia / D.M. Carty, L.A. Anderson, D.J. Freeman [et al.] // J. Hypertens. — 2012. — Vol. 30. — P. 954—959.
14. Thyroid function in patients with proteinuria / R. Gilles, Den Heijer, M. Ross [et al.] // Netherlands Journal of Medicine. — 2008. — Vol. 66 (11). — P. 483—485.

Влияние лечебно-профилактических мероприятий на гомеостаз и биохимический обмен при преэклампсии на фоне йододефицита

Г.В. Федичук, В.А. Малияр

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», г. Ужгород, Украина

Цель — оценить влияние в сравнительном аспекте разработанных лечебно-профилактических мероприятий и базисной терапии на гомеостаз и биохимический обмен у беременных женщин при преэклампсии на фоне йододефицита.

Пациенты и методы. Обследовано в сравнительном аспекте 50 беременных с преэклампсией и патологией щитовидной железы на фоне йододефицита, в которых лечебно-профилактические мероприятия проводились по усовершенствованной нами методике (I группа). Группу сравнения (II группу) составили 50 беременных с преэклампсией и патологией щитовидной железы на фоне йододефицита, получавших базисную терапию согласно клиническим протоколам. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых беременных с нормальным течением беременности и достаточным обеспечением организма йодом (медиана экскреции йода >100 мкг/л). Обследование проводилось в два этапа: I этап состоял в выделении репрезентативных групп среди беременных, у которых верифицирован диагноз преэклампсии в сочетании с йододефицитом; II этап — повторное обследование данных беременных в сроке 36–38 недель гестации после лечения.

Результаты. Установлена достаточная эффективность предложенного с целью коррекции комплексного подхода с включением препаратов: рыбьего жира, триовита, актовегина и аспирина в нормализации гомеостаза, обменных процессов и функции печени.

Выводы. Гестационный гомеостаз у беременных на фоне патологии щитовидной железы и йододефицита является нарушенным, что требует соответствующей коррекции как функции щитовидной железы, так гомеостаза, обмена веществ и функции плаценты.

Ключевые слова: преэклампсия, йододефицит, гемостаз.

Effect of treatment and preventive measures on hemostasis and biochemical exchange with preeclampsia on the background iodine deficiency

G.V. Fedynchuk, V.A. Maliiar

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Purpose — Evaluated in comparative perspective developed preventive measures and basic treatment on the homeostasis and biochemical metabolism in pregnant women with preeclampsia against the backdrop of iodine deficiency.

Patients and methods. The study in comparative perspective 50 pregnant women with preeclampsia and disorders of the thyroid gland (PSCHZ) against iodine deficiency, which prophylactic measures conducted by our improved method (I group). Comparison group (II group) were 50 pregnant women with preeclampsia and disorders of the thyroid gland against the backdrop of iodine deficiency who received basic therapy according to the clinical protocol. The control group — consisted of 30 somatically healthy pregnant women with normal pregnancy and providing adequate iodine the body (median urinary iodine concentrations > 100 mg/l). The survey was conducted in two stages: I stage — was in the selection of representative groups of pregnant women who have had a verified diagnosis of preeclampsia in combination with iodine deficiency; Stage II — Data re-examination of pregnant women in 36–38 weeks gestation period after treatment.

Results. Sufficient effectiveness proposed to correct a comprehensive approach to include drugs, fish oil, triovite, aktovegin, aspirin in the normalization of homeostasis, metabolism and liver function.

Conclusions. Gestational homeostasis in pregnancy on the background disorders of the thyroid gland and iodine deficiency is impaired, requiring a corresponding correction as thyroid function, as homeostasis, metabolism and function of the placenta.

Key words: preeclampsia, iodine deficiency, hemostasis.

Сведения об авторах:

Федичук Г.В. — акушер-гинеколог Межгорской районной больницы, Закарпатский обл.

Малияр В.А. — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГВУЗ «Ужгородский национальный университет». Адрес: г. Ужгород, пл. Народная, 3.

Статья поступила в редакцию 5.05.2016 г.

УДК 618.3:616.441-008.64-08:615.356+615.326

А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова, О.М. Мокрик, Л.М. Булик Поєднаний дефіцит йоду і селену та його вплив на перебіг вагітності

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):52-56; doi 10.15574/PP.2016.66.52

У статті проаналізовано вплив йоду і селену на процес гестації, виявлено ускладнення перебігу вагітності та порушення розвитку плоду за дефіциту цих мікроелементів. Обґрунтовано необхідність компенсації дефіциту йоду і селену у вагітних. Розглянуто сучасні можливості оптимального вибору методів корекції йод- і селендефіцитних захворювань у вагітних і жінок, що годують грудьми.

Ключові слова: мікроелементи, дефіцит, йод, селен, вагітність, плід, щитоподібна залоза, прееклампсія.

Дисбаланс мікроелементів у продуктах харчування безпосередньо впливає на функціонування всіх органів і систем людини. Мікроелементи є найважливішими каталізаторами біохімічних процесів, беруть участь у синтезі і метаболізмі гормонів, утворенні ферментів, впливають на їх активність, забезпечують окисно-відновні реакції, відіграють значну роль в адаптації організму в нормі та патології.

Беззаперечний факт, що їжа сучасної людини не може бути повноцінним джерелом поживних речовин, необхідних для нейтралізації шкідливої дії навколишнього середовища і забезпечення високого рівня функціонування організму. Структура харчування сьогодні характеризується значною кількістю рафінованих продуктів, з одного боку, і тотальним дефіцитом поживних речовин – з іншого. У зв'язку з розбалансованим харчуванням у населення спостерігається дефіцит у харчовому раціоні мікронутрієнтів – вітамінів, особливо антиоксидантного ряду (А, Е, С), та мікроелементів (насамперед йоду та селену). Такий полідефіцитний аліментарний раціон більшості населення веде до розвитку хронічних та інфекційних захворювань (серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, хвороб обміну речовин, зловиякісних новоутворень), які набувають епідемічного характеру.

Особливої уваги вимагає вплив дефіциту мікроелементів, зокрема селену і йоду, на розвиток серцево-судинної патології, патології щитовидної залози (ЩЗ) та пов'язаних із ними порушень розвитку плода.

Дефіцит йоду визнаний ООН, ВООЗ і ЮНІСЕФ світовою проблемою, яка загострюється зі зростанням техногенного впливу на людину і навколишнє середовище. За даними Міжнародної ради з контролю йододефіцитних захворювань (ICCID, 2015) [16], Україна є територією з помірним дефіцитом йоду і медіаною йодурії 90 нг/л; у західних регіонах відзначається важкий дефіцит цього мікроелемента. Важливо зазначити, що помірний дефіцит йоду в популяції є важким дефіцитом йоду для вагітної, медіана йодурії для якої має становити 150–300 мкг/л [31].

Йод є основним субстратом гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) (Т₄ містить 4 атоми йоду, Т₃ – 3 атоми йоду). Нестача мікроелемента призводить до захворювань ЩЗ та порушує синтез гормонів. Це в свою чергу веде до порушення нормального фізичного розвитку дітей та підлітків, зниження інтелектуальної функції, розвитку

чоловічого і жіночого безпліддя, зростання ризику передчасних пологів, викиднів, зниження інтенсивності окисно-відновних процесів, порушення обміну білків та вуглеводів, водного та електролітного балансу.

Підвищена потреба матерів, що годують грудьми, в йоді пояснюється його виділенням в грудне молоко для забезпечення потреб у мікроелементі ЩЗ немовляти. Збільшення потреби в йоді під час вагітності пояснюється наступним [32]:

- збільшення вироблення материнського Т₄ для підтримання еутиреоїдного статусу та забезпечення плода необхідною кількістю гормонів у першому триместрі (до 15 тижня вагітності) до того, як його ЩЗ почне виробляти власні гормони;
- забезпечення трансферу йоду до плода в період пізньої гестації (після 15-го тижня), коли ЩЗ плода функціонує самостійно;
- поступове збільшення обсягу ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації, що призводить до підвищення екскреції йоду з сечею і в свою чергу обумовлює додаткову стимуляцію ЩЗ вагітної.

Загалом під час вагітності продукція тиреоїдних гормонів (ТГ) збільшується на 30–50% [6].

Нестача йоду протягом I-го триместру вагітності збільшує ризик вроджених аномалій розвитку нервової трубки і центральної нервової системи (порушення формування і дозрівання головного мозку плода), а в більш пізні терміни – ризик народження дитини з внутрішньоутробною гіпотрофією, різним ступенем розумової відсталості, гідроцефалією або асфіксією. Тиреоїдні гормони мають виключне значення для нормального росту та розвитку плода, диференціації органів та тканин, закладки структур головного мозку, забезпечення метаболічних процесів, становлення терморегуляції, осифікації, синтезу сурфактанту в легенях.

Тому у визначальні періоди життя, що включають прегравідарну підготовку, вагітність і період лактації, коли потреба в мікроелементах незмінно збільшується, виникає необхідність у додатковому призначенні рекомендованих фізіологічних доз йоду.

Згідно з наказом МОЗ України №417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», щоденна доза йоду для вагітних жінок та породіль, що вигодовують немовлят грудним

Таблиця 1

Рекомендована добова потреба йоду залежно від віку та популяційної групи

Рекомендації Американського Інституту Медицини (2001) [18]		Рекомендації ВООЗ (2007) [30]	
Популяційна група	Добова потреба, мкг	Популяційна група	Добова потреба, мкг
Вагітні жінки	220	Вагітні жінки	250
Матері-годувальниці	290	Матері-годувальниці	250

Таблиця 2

Взаємозв'язок йоду і селену у фізіології щитоподібної залози

Етап метаболізму	Фізіологічні процеси	Механізми регуляції і наслідки дефіциту
Надходження йоду до ЩЗ	Йод всмоктується в кишечнику у вигляді йодидів і йодатів, які з током крові досягають тканини ЩЗ. Клітини ЩЗ (тиреоцити) мають унікальну здатність захоплювати і концентрувати йод. Концентрація вільного йоду в ЩЗ у 30–40 разів вище, ніж у плазмі крові	Поглинання йоду ЩЗ відбувається під впливом тиреотропного гормону (ТТГ). Якщо надходження йоду в організм знижується до 100 мкг/добу, розвивається гіперплазія тканини ЩЗ, дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), вузлові форми зобу (ВЗ). Декомпенсований дефіцит йоду призводить до порушення синтезу тиреоїдних гормонів
Окислення йоду	Перш ніж йод, що надійшов до ЩЗ, буде використаний для синтезу ТГ, він окислюється до активної форми за допомогою перекису водню (H ₂ O ₂)	H ₂ O ₂ продукується клітинами ЩЗ у відповідь на стимуляцію ТТГ. Його концентрація контролюється Se-залежним ферментом – глутатіон-пероксидазою (ГП)
Органіфікація йоду	Активованій таким чином йод (I ⁺) здатний фіксуватися на молекулу тирозину з утворенням моноіодтирозинів (MIT) або дийодтирозинів (DIT). Цей процес відбувається на бічних ланцюгах специфічного для ЩЗ білка тиреоглобуліну, що має тирозинові залишки	Здійснюється на зовнішній поверхні тиреоцитів під дією ферменту тиреопероксидази (ТПО) в присутності H ₂ O ₂ .
Процес конденсації	На заключній стадії синтезу тиреоїдних гормонів MIT і DIT конденсуються з утворенням трийодтироніну (T ₃) і тироксину (T ₄)	Здійснюється в три етапи під впливом окисленої ТПО. Активність Se-залежних ферментів регулює процес йодування в клітинах ЩЗ.
Інактивація H ₂ O ₂	Надлишок H ₂ O ₂ , що утворюється на зовнішній поверхні тиреоцитів у процесі синтезу гормонів, повинен бути негайно інактивований шляхом відновлення до H ₂ O	Інактивація H ₂ O ₂ і захист клітин ЩЗ забезпечується Se-залежною ГП. Дефіцит селену призводить до надмірного накопичення H ₂ O ₂ і пошкодження клітин ЩЗ
Периферична активація T ₄ в T ₃	Для здійснення своєї біологічної функції на периферії T ₄ конвертується (шляхом від'єднання одного атому йоду) в активну форму T ₃	Забезпечується сімейством Se-залежних ферментів дейодіназ, які локалізуються в різних органах і тканинах (печінці, нирках, гіпофізі, серці, ЦНС, скелетних м'язах, плаценті, матці тощо). Дефіцит селену призводить до порушення балансу T ₃ і T ₄

молоком, повинна становити 200 мкг. Водночас ВООЗ та інші професійні медичні спільноти акцентують увагу на необхідності вищих доз (табл. 1) [18,30].

Протягом останнього десятиріччя, завдяки численним лабораторним, клінічним та епідеміологічним дослідженням, окрім важливості йоду, була вивчена і доведена есенціальність селену в фізіології ЩЗ. Дефіцит селену призводить до тиреоїдної дисфункції, некротичних і фіброзних змін в ЩЗ, стимулює клітинну проліферацію [14], тим самим посилюючи ризик гіпотиреозу на тлі нестачі йоду [13,27]. Крім того встановлено, що селен захищає клітини ЩЗ від токсичного ефекту надлишкових доз йоду [25]. У регіонах, дефіцитних на селен, відмічається підвищений ризик захворюваності на аутоімунні тиреоїдити [7], в той час як додаткове призначення селену сприяє зменшенню рівня антитіл до пероксидази (АТПО) [11,17,20] та покращенню ехоструктури ЩЗ [17]. Так, у проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (n=232) ефективності застосування селену у вагітних із підвищеним титром АТПО під час та після вагітності у групі, що приймала селен, була відмічена статистично менша частота післяпологового тиреоїдиту та гіпотиреозу порівняно з групою контролю (p<0,01) [26].

Отже у профілактиці і терапії йододефіцитних станів у вагітних і матерів, що годують грудьми, слід враховувати нерозривний зв'язок метаболізму йоду з дефіцитом селену (табл. 2), оскільки дефіцит селену сприяє посиленню наслідків нестачі йоду для ЩЗ [7,9,10].

Крім перерахованих вище механізмів взаємодії на шляху метаболізму тиреоїдних гормонів, селен проявляє антиму-

генний, антитератогенний, радіопротекторний ефекти, стимулює антиоксидантний захист, нормалізує обмін нуклеїнових кислот і білків, нормалізує обмін простагландинів, простаглінінів, лейкотрієнів, має гепатопротекторну дію.

Селен входить до складу понад 30 відомих на даний момент селен-протеїнів. Серед них одні з найважливіших елементів антиоксидантної системи глутатіонпероксидази (GPx 1–7), що захищають клітини від накопичення продуктів перекисного окислення, запобігаючи тим самим пошкодженню її ядерного та білок-синтезуючого апарату [7]. Селен є синергістом вітаміну Е і сприяє підвищенню антиоксидантної активності. У вигляді селенпротеїну є складовою тестікулярної тканини. Тому дефіцит селену призводить до послаблення антиоксидантного статусу, антиканцерогенного захисту, обумовлює розвиток міокардіодистрофії, порушення сексуальної функції, імунодефіциту.

Дефіцит селену певною мірою відповідальний за раптову смерть немовлят («смерть у колисці»). У дітей, померлих від синдрому раптової смерті новонароджених, відзначено дефіцит селену, що передбачає профілактичну роль добавок цього мінералу. Так, FDA зобов'язало усі компанії-виробники дитячого харчування в США додавати від 2 до 7 мкг селену на 100 ккал до своєї продукції [15].

У дитинстві та підлітковому віці нестача селену призводить до уповільнення росту і, пізніше, до уповільнення статевого дозрівання. Селенодефіцит також викликає порушення репродуктивної функції у молоді роки, а в подальшому – раннє старіння організму, атеросклероз судин серця і мозку, зростання ризику хвороб шкіри,

Таблиця 3

Рекомендована ВООЗ доза селену залежно від віку та популяційної групи [29]

Вік або популяційна група	Добова потреба, мкг	Вік або популяційна група	Добова потреба, мкг
Діти		Вагітні	
0–6 міс	6	2-й триместр	28
7–12 міс	10	3-й триместр	30
1–3 роки	17	Матері-годувальниці	
4–6 років	22	0–6 місяців від народження	35
7–9 років	21	7–12 місяців від народження	42
Дівчата 10–18 років	26	Юнаки 10–18 років	32
Жінки		Чоловіки	
19–65 років	26	19–65 років	34
65+ років	25	65+ років	33

волосся і нігтів, раннього клімаксу, глаукоми, катаракти, онкологічних захворювань [23].

Разом із фолієвою кислотою селен має вирішальне значення для запобігання народженню дітей із недорозвиненим хребтом у результаті дефекту розвитку нервової трубки. У таких немовлят, а також у їхніх матерів, як правило, більш низькі рівні селену, ніж у відповідних здорових людей. У вагітних жінок, які не отримують достатньо селену, більша вірогідність викидня, а народжені діти можуть страждати від м'язової слабкості.

За низького вмісту селену в організмі вагітних жінок суттєво зростає ризик дитячої смертності і розвитку патологій у дітей. Порушується функціональна діяльність багатьох органів і систем, а глибокий дефіцит, особливо в ендемічних районах, проявляється у вигляді хвороби Кешана (ураження серця, печінки, скелетних м'язів) і хвороби Кашина—Бека (остеопатія переважно дитячого віку) [8,19,23,24].

Дефіцит селену в організмі вагітної може проявлятися в стані перевтоми і крайньої втоми, тривоги, депресії [12]. Крім того, у майбутньої матері частіше виникають токсикоз і загроза передчасних пологів. Доведено, що родова

слабкість безпосередньо пов'язана з нестачею селену в організмі.

Дослідження останніх років встановили безпосередній зв'язок між станом забезпечення селеном та частотою преєклампсій. Наприклад, в глобальному проспективному дослідженні даних з 45 регіонів Європи, Азії, Австралії, Африки, Північної та Південної Америки, що включало 6 456 570 розроджень, було встановлено кореляцію між підвищенням концентрації селену в плазмі крові та зменшенням випадків преєклампсії (Пірсона $r = -0,604$, $p < 0,0001$). Показовим є порівняння частоти преєклампсій у Фінляндії та Новій Зеландії до і після прийняття законів про обов'язкове використання селенмітських добрив та корму для худоби в сільському господарстві, що призвело до збільшення вмісту селену у продуктах харчування. Так, у Фінляндії зафіксовано зменшення ризику преєклампсій на 61% (з 5,24% перед 1985 р. до 2,06% після), а у Новій Зеландії на 71% (з 6,65% перед 1983 р. — до 1,94% в період 1985–2009) (рис.) [28].

Зазначені вище результати були підтвержені дослідженням SPRINT (Selenium in PRegnancy INTervention), в якому було показано, що прояви преєклампсії та гіпертензії достовірно нижчі у вагітних із кращим забезпеченням селеном до вагітності і у тих, хто вживав селенвмісні добавки, починаючи з 12 тижня гестації [22]. Авторами зазначається важливість адекватного забезпечення мікроелементом через його протизапальні властивості та зменшення впливу окисдативного стресу, що відіграють значну роль у розвитку преєклампсії у вагітних.

На території багатьох країн Європи дефіцит селену зустрічається у людей різних вікових груп через недостатність його в ґрунті та продуктах харчування [21]. Епідеміологічне дослідження з цього питання в Україні не проводили ще з радянських часів [1], коли було виявлено помірний дефіцит селену, але дослідження в окремих областях України підтвердили його нестачу у Волинській, Івано-Франківській, Сумській, Чернігівській та Київській областях [1–5].

Таким чином, проблема дефіциту йоду та селену вкрай важлива, особливо для вагітних та матерів, що годують грудьми, тому що для них наслідки можуть мати найважливішу форму. Тому, враховуючи вплив нестачі мікроелементів на тиреоїдну функцію та ризик ускладнень перебігу вагітності, пов'язаних із ризиком преєклампсії та гіпертонії, обґрунтованим та безпечним є призначення лікувально-профілактичних засобів, які забезпечують одночасне надходження йоду і селену до організму в межах добової потреби.

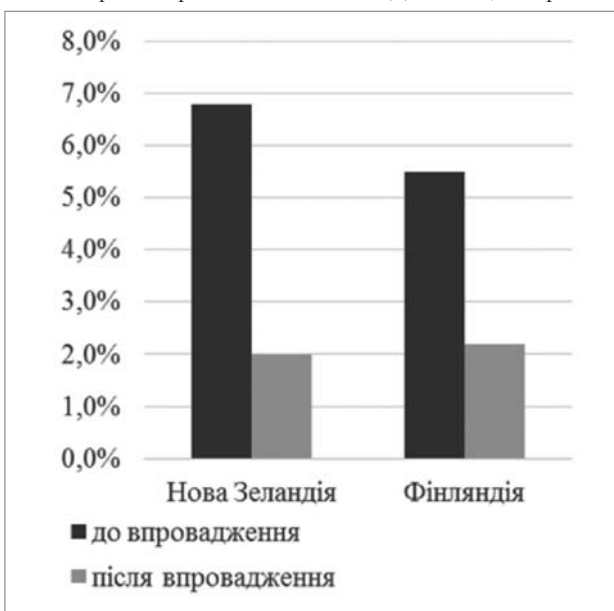


Рис. Ризик преєклампсії у Новій Зеландії та Фінляндії до і після впровадження програм збагачення селеном продуктів харчування, %

Обирайте БАЛАНС йоду та селену для нормалізації роботи щитовидної залози у вагітних та породіль, що вигодовують грудним молоком

ЙоСен®

ЙоСен® для вагітних та матерів, що годують груддю



Щоденна доза **ЙОДУ**, рекомендована ВОЗ, ЮНІСЕФ і Міжнародною радою з контролю за йододефіцитними захворюваннями для вагітних жінок та породіль, що вигодовують грудним молоком, повинна складати **200 мкг**.

Наказ МОЗ України №417 від 15.07.2011 р.



Рекомендоване добове дозування **СЕЛЕНУ** для вагітних: 1 триместр - 26 мкг; 2 триместр - 28 мкг; 3 триместр - 30 мкг. Рекомендоване добове дозування **СЕЛЕНУ** для жінок, що годують груддю: 35-42 мкг.

Рекомендації ВООЗ (WHO), 2004



200 мкг
ЙОД
і
30 мкг
СЕЛЕН



www.omnifarma.kiev.ua

Дієтична добавка «ЙоСен® для вагітних та матерів, що годують груддю».

Висновок ДСЄЕ МОЗ України №05.03.02-03/41936 від 16.09.2015 р. Перед вживанням ознайомитись з інструкцією. Зберігати в місцях, недосяжних для дітей. Курс споживання визначається лікарем індивідуально. Виробник: ТОВ «Кабомед» (Болгарія). Замовник: **ТОВ «ОмніФарма Київ»** (Україна, 02140 Київ, пр. М.Бажана, 10А, 2 поверх), тел. +38 044 577-38-38 (39, 40)

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова О. А. Роль препаратов селена в терапии аутоиммунного тиреоидита / О. А. Гончарова, А. С. Прилуцкий // Здоровье Украины. — 2012. — №2 (69).
2. Коржинський Ю. С. Селен: біологічна роль і потреба дитячого організму / Ю. С. Коржинський, Х. Б. Слівінська-Курчак // Медицина транспорту України. — 2011. — № 4.
3. Обеспеченность селеном отдельных регионов сумской области и особенности частоты патологии щитовидной железы / Караченцев Ю. И., Гончарова О. А., Подорога Е. И. [и др.] // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — №5 (53).
4. Тимків І. С. Вплив тиреоїдної дисфункції на виношування вагітності в умовах ендемічної місцевості : автореф. дис. / І. С. Тимків. — Тернопіль, 2007.
5. Тронько М. Д., Кравченко В. І., Постол С. В., Осадців О. І. Спосіб лікування йодозалежних захворювань щитоподібної залози: Патент № 85798 / ДУ «Інститут едокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». — 01/2006.
6. Фадеев В. В. Беременность и заболевания щитовидной железы / В. В. Фадеев // Международный эндокринологический журнал. — 2006. — № 1(3).
7. Beckett G. J. Selenium and endocrine systems / G. J. Beckett, J. R. Arthur // Journal of Endocrinology. — 2005. — Vol. 184. — P. 455—465.
8. Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease) / J. Chen // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2012. — Vol. 21. — P. 320—6.
9. Drutel A. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians / A. Drutel, F. Archambeaud, P. Caron // Clinical Endocrinology. — 2013. — P. 155—164.
10. Duntas L. H. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis / L. H. Duntas, E. Mantzou, D. A. Koutras // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 389—393.
11. Duntas L.H. Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection / L. H. Duntas. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95 (12). — P. 5180—5188.
12. Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial / Mokhber N. [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. — 2011. — Vol. 24 (1). — P. 104—108.
13. Effects of combined iodine and selenium deficiency on thyroid hormone metabolism in rats / Beckett G. J., Nicol F., Rae P. W. [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 1993. — Vol. 57 (Suppl. 2). — P. 240—243.
14. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism / Contempré B., Dumont J. E., Deneff J. F., Many M. C. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133 (1). — P. 99—109.
15. FDA Issues Final Rule to Add Selenium to List of Required Nutrients for Infant Formula [Electronic resource] Access mode ://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm451982.htm
16. Global Iodine Nutrition Scorecard 2015. [Electronic resource]. — Access mode : http://www.ign.org.
17. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis / Nacamulli D., Mian C., Petricca D. [et al.] // Clinical Endocrinology. — 2010. — Vol. 73. — P. 535—539.
18. Institute of Medicine of the National Academies Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. — Washington, DC: National Academy Press, 2001 [Electronic resource]. — Access mode : http://www.nap.edu/read/10026/chapter/1
19. Rayman M. P. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake / M. P. Rayman // Br. J. Nutr. — 2008. — Vol. 100. — P. 254—68.
20. Rayman M. P. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action / M. P. Rayman // Proc. Nutr. Soc. — 2005. — Vol. 64. — P. 527—542.
21. Selenium status in Europe-human data. A multicenter study / Thorling E.B. [et al.] // Ann Clin Res. — 1986. — Vol. 18(1). — P. 3—7.
22. Selenium status in UK pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy / M.P. Rayman, S.C. Bath, J. Westaway [et al.] // British Journal of Nutrition. — 2015. — Vol. 113. — P. 249—258
23. Sunde R.A. Selenium / R.A. Sunde // Encyclopedia of Dietary Supplements / Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R. [et al.], eds. — 2nd ed. — London and New York: Informa Healthcare. — 2010. — P. 711—8.
24. Sunde R.A. Selenium / R.A. Sunde // Present Knowledge in Nutrition / Bowman B., Russell R. eds. — 9th ed. — Washington, DC: International Life Sciences Institute. — 2006. — P. 480—97.
25. Supplemental selenium alleviates the toxic effects of excessive iodine on thyroid / Xu J., Liu X.L., Yang X.F. [et al.] // Biol. Trace Elem. Res. — 2011, Jun. — Vol. 141 (1—3). — P. 110—118.
26. The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies / R. Negro, G. Greco, T. Mangieri [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2007. — Vol. 92(4). — P. 1263—1268.
27. Thomson C.D. The effect of selenium on thyroid status in a population with marginal selenium and iodine status / C.D. Thomson C.D. // Brit. J. Nutr. — 2005. — Vol. 94. — P. 962—968.
28. Vanderlelie J. Selenium and preeclampsia: A global perspective / J. Vanderlelie, A.V. Perkins // Pregnancy Hypertension. — 2011, Jul-Oct. — Vol. 1, Is. 3—4. — P. 213—224.
29. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations «Vitamin and mineral requirements in human nutrition», Second edition, 2004. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42716/1/9241546123.pdf.
30. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007.
31. World Health Organization Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85972/1/WHO_NMH_NHD_EPG_13.1_eng.pdf
32. Zimmermann M.B. The Effects of Iodine Deficiency in Pregnancy and Infancy / M.B. Zimmermann // Paediatric and Perinatal Epidemiology. — 2012. — Vol. 26. — P. 108—117.

Сочетанный дефицит йода и селена в его влияние на течение беременности

А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова, О.М. Мокрик, Л.М. Булик

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

В статье проанализировано влияние йода и селена на процесс гестации, выявлено осложнение течения беременности и нарушения развития плода при дефиците этих микроэлементов. Обоснована необходимость компенсации дефицита йода и селена у беременных. Рассмотрены современные возможности оптимального выбора методов коррекции йод- и селендефицитных заболеваний у беременных и кормящих грудью женщин.

Ключевые слова: микроэлементы, дефицит, йод, селен, беременность, плод, щитовидная железа, преэклампсия.

A combined deficiency of iodine and selenium and its effect on pregnancy

A.Yu Limanska, Yu.V. Davydova, O.M. Mokrik, L.M. Bulik

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

In the article the impact of iodine and selenium on the process of gestation is analyzed. The complication of pregnancy and fetal developmental disorders during the deficit of these micronutrients is revealed. The necessity of compensation of iodine and selenium deficiency in pregnant women is proved. The modern possibilities of optimal choice of methods for correction of iodine and selenium deficiency diseases in pregnant and breast-feeding women are examined.

Key words: microelements, deficiency, iodine, selenium, pregnancy, fetus, thyroid gland, preeclampsia.

Сведения об авторах:

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.

Мокрик А.Н. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Булик Л.М. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 6.04.2016 г.

УДК 618.3:616.155.194.8-08+615.38

Ricardo Ortiz¹, Jorge Eduardo Toblli², Juan Diego Romero³, Beatriz Monterrosa³,
Cristina Frer², Eugenia Macagno², Christian Breyman⁴

Эффективность и безопасность перорального железа (III) — гидроксид полимальтозного комплекса по сравнению с сульфатом железа у беременных женщин с железодефицитной анемией: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование*

¹Локальный госпиталь Норте, Букараманга, Колумбия

²Госпиталь Алеман, Буэнос-Айрес, Аргентина

³Центр неотложной медицинской помощи, Госпиталь Виста Гермоза, Богота, Колумбия

⁴Университетский госпиталь Цюриха, Клиника акушерства, Группа исследований плода и матери, Отделение акушерских исследований, Цюрих, Швейцария

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):57-64

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности железа (III)-гидроксид полимальтозного комплекса (препарат Мальтофер) по сравнению с сульфатом железа (II) у беременных с дефицитом железа, которые получают препараты в рекомендованных дозах.

Методы: мы провели поисковое, открытое, рандомизированное, контролируемое, многоцентровое исследование с участием 80 беременных женщин с железодефицитной анемией (гемоглобин <10,5 г/дл, феритин сыворотки крови <15 нг/мл и средний объем эритроциту <80 фл). Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 на пероральный прием железа (III)-гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) или сульфата железа (II): каждый препарат назначали в дозе по 100 мг железа 2 раза в сутки в течение 90 дней.

Результаты: достоверных отличий между группами по первоначальной конечной точке — изменения уровня гемоглобина через 60 и 90 дней по сравнению с исходным уровнем — не было. Среднее изменение (и стандартное отклонение) уровня гемоглобина через 90 дней составило 2,16 (0,67) г/дл в группе железа (III)-ГПК и 1,93 (0,97) г/дл в группе сульфата железа. Средний уровень феритина сыворотки через 90 дней составил 179 (38) нг/мл в группе железа (III)-ГПК и 157 (34) нг/мл в группе сульфата железа ($p=0,014$). Нежелательные явления возникали достоверно реже в группе железа (III)-ГПК (12/41 пациентка [29,3%]), чем в группе сульфата железа (22/39 [56,4%]) ($p=0,015$).

Выводы: при лечении железодефицитной анемии у беременных пероральное железо (III)-ГПК обладает как минимум такой же эффективностью, как и сульфат железа, но имеет более благоприятные характеристики безопасности.

Ключевые слова: анемия, дефицит, железо (II), гидроксид полимальтозный комплекс железа (III), беременность, беременная, железо, сульфат.

Введение

Дефицит железа является наиболее частым алиментарным расстройством в мире [1], и он широко распространен среди беременных женщин. Анемия — не прямой показатель дефицита железа, исходя из которого можно рассчитать, что у большинства беременных в развивающихся странах и не менее чем у 30–40% беременных в промышленно развитых странах имеется дефицит железа [1]. Как минимум, у 50% беременных может отмечаться анемия [1]. Имеются данные о том, что приблизительно 75% всех диагностированных случаев анемии обусловлены дефицитом железа [1].

Дефицит железа оказывает значительное влияние на здоровье как матерей, так и новорожденных, повышает материнскую смертность, пре- и перинатальную смертность, а также частоту невынашиваемости беременности [1–3]. У матерей с анемией вероятность благоприятного исхода беременности меньше на 30–45%, а у их новорожденных детей запасы железа в организме снижены почти вдвое по сравнению с нормой [1].

Анализ литературных данных и постановка задачи исследования

В рекомендациях по профилактике и лечению железодефицитной анемии (ЖДА), разработанных ВОЗ, Детским фондом ООН (бывший Международный чрезвычайный фонд помощи детям при ООН — UNICEF) и Международной консультативной группой по алиментарной анемии (INACG), отмечается, что беременные женщины должны в плановом порядке дополнительно

принимать препарат железа [1]. Соли железа (такие как сульфат железа (II)) и многоядерные комплексы гидроксида железа (III), в частности железа (III)-гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК), — наиболее часто применяемые пероральные препараты железа в данной ситуации.

Имеющиеся данные согласованно свидетельствуют о том, что железа (III)-ГПК обладает такой же эффективностью в повышении уровня гемоглобина (Hb), что и сульфат железа (II), что также было подтверждено при недавно проведенном мета-анализе [4]. Несмотря на то, что биодоступность железа, высвобождаемого из сульфата железа и железа (III)-ГПК, примерно одинаковая [5,6], стабильная структура железа (III)-ГПК обуславливает несколько иной характер абсорбции, чем у солей железа (II) [7]. Как результат, железо, не связанное с трансферрином, которое может появляться в сыворотке после приема солей железа (II), не обнаруживается после приема эквивалентной дозы железа в составе железа (III)-ГПК [8,9]. Железо, не связанное с трансферрином, вызывает окислительный стресс, приводящий к местным реакциям в ЖКТ и таким симптомам, как рвота, диспепсия, диарея и изжога [10], системным нежелательным реакциям, включающим тошноту, боль в животе и в пояснице, а также к появлению металлического привкуса во рту [11]. Было показано, что переносимость железа (III)-ГПК со стороны желудочно-кишечного тракта лучше, чем сульфата железа [4,12].

Тем не менее, на сегодняшний день недостаточно сравнительных данных по применению железа (III)-ГПК, по

* Оригинал статьи опубликован Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2011. 1–6. Перевод статьи опубликован в журнале Репродуктивная эндокринология. — 2014, июнь. — №3 (17). — С. 118–125.

отношению к сульфату железа, у беременных [6,13–15], и в проведенных сравнительных исследованиях использовали относительно низкую поддерживающую дозу препарата (100 мг железа в сутки). Ни в одном из рандомизированных исследований у беременных с ЖДА не назначали рекомендуемую в настоящее время дозу железа (III)-ГПК (200–300 мг железа в сутки) [16].

Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности железа (III)-ГПК и сульфата железа в лечении анемии у беременных с дефицитом железа, получающих препараты в рекомендуемых дозах. Исследование по дизайну является поисковым, открытым, контролируемым, рандомизированным, многоцентровым.

Материалы и методы исследования

Отбор пациенток проводили в 3 центрах в Колумбии и 2 — в Аргентине в период с декабря 2005 по июль 2006 года. Критериями включения в исследование были: возраст 16 лет и старше, беременность от 18 до 26 недель, наличие ЖДА (определяли как уровень Hb<10,5 г/дл, ферритин сыворотки <15 нг/мл и средний объем эритроцита <80 фл).

Пороговое значение Hb было выбрано в соответствии с рекомендациями Центров по контролю над заболеваниями (Centers of Disease Control, США), которые основываются на наличии наименьшего значения Hb и определяют анемию как уровень Hb<11,0 г/дл на сроках с 1-й по 12-ю или с 29-й по 40-ю недели беременности, либо <10,5 г/дл в период с 13-й по 28-ю неделю беременности [1]. В исследование не включали женщин с перегрузкой организма железом, нарушениями утилизации железа, анемией в связи с другими причинами, помимо дефицита железа, либо другим значимым клиническим заболеванием (в том числе преэклампсией, инфекционным, тяжелым соматическим или психическим заболеваниями).

Все пациентки прекратили прием железосодержащих препаратов (включая мультивитаминные комплексы, содержащие железо) за 14 дней до приема первой дозы. Женщины, подходившие для исследования, были рандомизированы на одинаковые по числу участниц группы лечения и разделены на подгруппы в зависимости от гестационного возраста на момент включения (18–20 недель, 21–23 недели и 24–26 недель).

Женщины получали препарат железа 2 раза в сутки во время или после еды в течение 90 дней в составе железа (III)-ГПК (Мальтофер, Vifor International Inc., СанктГаллен, Швейцария), который предоставляли в однодозовых контейнерах (в клиниках Колумбии), либо в таблетках, покрытых оболочкой (в клиниках Аргентины), содержащих 100 мг железа, либо таблеток непатентованных препаратов сульфата железа (коммерчески доступных, содержащих 100 мг железа). Обследование проводили через 30, 60, 90 дней и после родов.

Первичным критерием эффективности являлось изменение Hb от исходного значения через 60 и 90 дней. Вторичными критериями эффективности служили: изменение Hb от исходного через 30 дней и изменение ферритина сыворотки, степени насыщения трансферрина железом (СНТЖ), уровней железа сыворотки, гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней концентрации гемоглобина в эритроците. Критерии эффективности у пациенток, получавших железа (III)-ГПК в однодозовых контейнерах или таблетках, покрытых оболочкой, сравнивали методами описательной статистики. Лабораторные тесты проводили в центральной лаборатории в каждой стране.

Безопасность оценивали на основании сообщений о нежелательных явлениях, измерениях витальных параметров (температура, артериальное давление и частота сердечных сокращений) и массы тела, проведения физического осмотра. Обследование после родов включало регистрацию гестационного возраста, числа новорожденных детей, типа родов, исхода, характеристик новорожденного (пол, масса тела, окружность головы, длина тела), вычисленной потери крови и длительности госпитализации.

Статистические тесты проводили с двухсторонними критериями t и уровнем значимости 5% (0,05).

Различия между группами лечения по приверженности к лечению и нежелательным явлениям проверяли на каждом визите и для всего периода с помощью критерия 2 после подсчета числа возвращенных таблеток/контейнеров, используя следующие категории: 0,1–5, 6–10, >10. Данные приводятся в виде средних значений (стандартного отклонения).

Все пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение
Популяция пациенток

Всего в исследование было рандомизировано 80 женщин. Они составили группы для оценки безопасности и анализа в зависимости от назначенного лечения (рис. 1). Значимых отклонений от протокола не было.

Группы лечения были похожими по исходным характеристикам, в том числе возрасту (средний возраст: 26,8 (6,2) лет в группе железа (III)-ГПК и 27,2 (5,8) лет в группе сульфата железа) и массе тела (60,4 (8,8) кг в группе железа (III)-ГПК и 60,1 (9,0) кг в группе сульфата железа). Средний гестационный возраст на момент включения в исследование составил 20,1 (2,7) недель в группе железа (III)-ГПК и 19,6 (2,3) недель в группе сульфата железа (p=0,06).

Гемоглобин и гематокрит

Уровень Hb был одинаковым в обеих группах лечения на исходном этапе, при этом значимых различий между группами по его изменению через 60 и 90 дней не было. Среднее изменение от исходного уровня через 90 дней

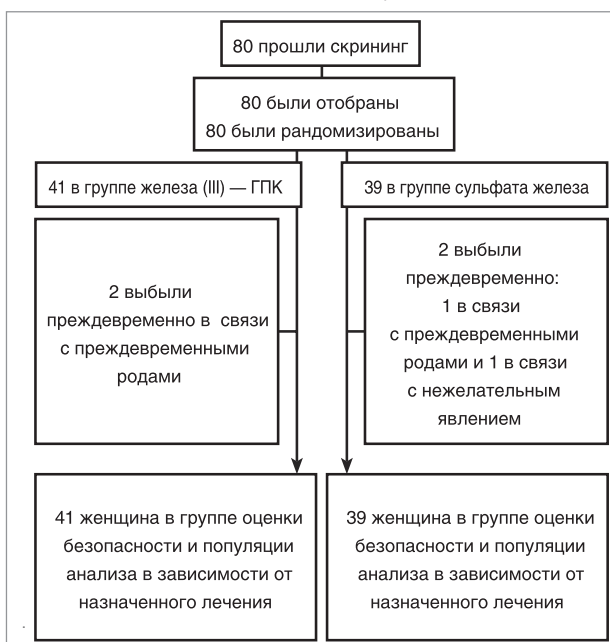


Рис. 1. Схема движения пациенток в исследовании

Таблица 1

Распределение женщин, не соблюдавших режим лечения*

Возвращенные таблетки/контейнеры	Железа (Ш)-ГПК (n=41)	Сульфат железа (n=39)	Значение p
День 30			
0	30 (73,2)	16 (41)	<0,001
1-5	7 (17,1)	16 (41)	
6-10	2 (4,9)	3 (7,7)	
11-20	1 (2,4)	3 (7,7)	
>20	1 (2,4)	1 (2,6)	
День 60			
1-5	9 (22)	17 (43,6)	<0,001
6-10	4 (9,8)	4 (10,3)	
11-20	1 (2,4)	2 (5,1)	
>20	0	0	
День 90			
0	27 (65,9)	18 (46,2)	<0,001
1-5	7 (17,1)	13 (33,3)	
6-10	4 (9,8)	4 (10,3)	
11-20	0	2 (5,1)	
>20	1 (2,4)	1 (2,6)	

* данные приводятся в виде среднего значения (статистическое отклонение).

Таблица 2

Гемоглобин и гематокрит и их изменения от исходного уровня через 30, 60 и 90 дней*

	Железа (Ш)-ГПК (n=41)	Сульфат железа (n=39)	Значение p
Гемоглобин (г/дл)			
Исходно	9,64 (0,89)	9,79 (0,64)	0,35
Через 30 дней	10,30 (0,70)	10,45 (0,58)	0,72
Изменение от исходного	0,66 (0,43)	0,66 (0,48)	0,88
Через 60 дней	11,05 (0,75)	11,06 (0,70)	0,40
Изменение от исходного	1,41 (0,38)	1,27 (0,73)	0,41
Через 90 дней	11,89 (0,53)	11,70 (0,76)	0,056
Изменение от исходного	2,16 (0,67)	1,93 (0,97)	0,25
Гематокрит (%)			
Исходно	29,08 (2,36)	29,26 (2,29)	0,71
Через 30 дней	31,03 (2,26)	31,34 (2,49)	0,88
Изменение от исходного	1,95 (1,41)	2,08 (1,51)	0,66
Через 60 дней	33,50 (2,38)	33,04 (2,42)	0,14
Изменение от исходного	4,42 (1,85)	3,77 (1,84)	0,08
Через 90 дней	35,83(2,05)	35,03 (2,38)	0,009
Изменение от исходного	6,62 (2,04)	5,81 (2,4)	0,07

* данные приводятся в виде абсолютного значения (процента). Достоверные различия по величине p выделены жирным шрифтом

Таблица 3

Показатели статуса железа*

	Железа (Ш)-ГПК (n=41)	Сульфат железа (n=39)	Значение p
Ферритин сыворотки (нг/мл)			
Исходно	113 (26)	112 (29)	0,98
Через 30 дней	121 (23)	122 (28)	0,61
Изменение от исходного	9 (12)	9 (17)	0,63
Через 60 дней	145 (31)	133 (38)	0,11
Изменение от исходного	32 (26)	20 (31)	0,04
Через 90 дней	179 (39)	157 (34)	0,014
Изменение от исходного	64 (40)	41 (28)	0,004
Насыщение трансферрина (%)			
Исходно	15,4 (4,7)	15,6 (5,1)	0,88
Через 30 дней	17,1 (4,7)	16,3 (4,0)	0,22
Изменение от исходного	1,8 (3,6)	0,7 (2,7)	0,21
Через 60 дней	18,7 (4,2)	18,1 (4,7)	0,08
Изменение от исходного	3,3 (3,9)	2,5 (3,9)	0,31
Через 90 дней	21,3 (4,6)	19,4 (6,4)	0,01
Изменение от исходного	6,1 (5,5)	3,9 (6,8)	0,21
Железо сыворотки (мкмоль/л)			
Исходно	5,8 (1,3)	5,7(2,0)	0,52
Через 30 дней	7,4 (1,2)	7,0 (2,3)	0,66
Изменение от исходного	1,6 (1,6)	1,6 (1,2)	0,28
Через 60 дней	9,6 (3,2)	8,2 (2,4)	0,04
Изменение от исходного	3,8 (3,3)	2,5 (1,9)	0,15
Через 90 дней	11,4(3,5)	9,8 (2,9)	0,022
Изменение от исходного	5,6 (3,9)	4,3 (2,3)	0,10

* данные приводятся в виде среднего значения (статистическое отклонение). Достоверные различия по величине p выделены жирным шрифтом

составило 2,16 (0,67) г/дл в группе железа (Ш)-ГПК и 1,93 (0,97) г/дл в группе сульфата железа (табл. 2). Через 90 дней у женщин в обеих группах лечения был достигнут средний уровень НЬ, близкий к диапазону нормы (11,89 г/дл в группе железа (Ш)-ГПК и 11,70 г/дл в группе сульфата железа; p=0,056). Аналогично, исходные значения гематокрита и его изменения от исходного уровня через 30, 60 и 90 дней были сопоставимыми между группами лечения, кроме достоверно более высокого гематокрита в группе железа (Ш)-ГПК через 90 дней (табл. 2).

Параметры статуса железа в организме

Средний уровень ферритина в сыворотке на исходном этапе составил 113 (26) нг/мл в группе железа (Ш)-ГПК и 112 (29) нг/мл в группе сульфата железа. Отмечалось небольшое увеличение ферритина в сыворотке до 179 (38) нг/мл в группе железа (Ш)-ГПК и 157 (34) нг/мл в группе сульфата железа (p=0,014); различие по изменению от исходного уровня было статистически значимым (p=0,004) (табл. 3). Также отмечалось небольшое увеличение НТЖ (насыщение трансферрина железом) в ходе исследования, при этом значимых различий между группами не было. Уровень железа в сыворотке был достоверно выше в группе железа (Ш)-ГПК как через 60, так и через 90 дней, при этом средние значения через 90 дней составили 11,4 (3,5) мкмоль/л и 9,8

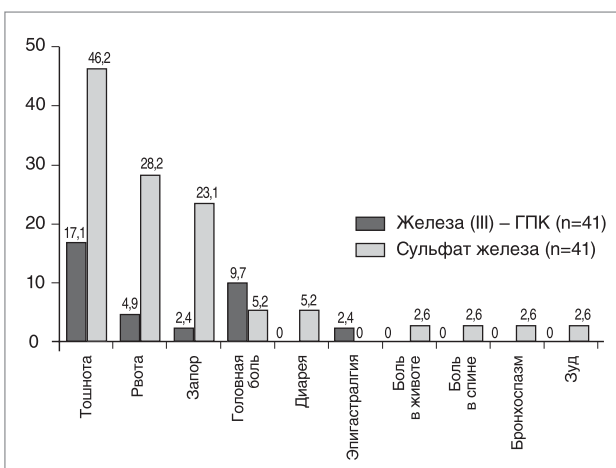


Рис. 2. Частота развития нежелательных явлений. Ни у кого из пациенток не отмечалось одного и того же нежелательного явления дважды

(2,9) мкмоль/л в группах железа (III)-ГПК и сульфата железа, соответственно (p=0,022).

Эритроцитарные индексы

Средний объем эритроцита (МСН), среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСНС) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСУ) достоверно не различались между группами лечения на исходном этапе и в любой временной точке в периоде исследования. Средние значения этих показателей МСН, МСНС и МСУ у пациенток, рандомизированных на прием железа (III)-ГПК, составили на исходном этапе 26,1 (8,8) пг, 31,6 (2,9) г/дл и 75,0 (8,5) фл, а через 90 дней – 27,7 (1,5) пг, 33,0 (1,0) г/дл и 82,2 (3,2) фл. Что касается группы сульфата железа, исходные значения составили – 25,1 (2,3) пг, 31,5 (2,7) г/дл и 75,9 (3,4) фл, а значения через 90 дней составили – 27,6 (2,1) пг, 32,6 (1,7) г/дл и 80,9 (3,5) фл соответственно.

Безопасность

Нежелательные явления отмечались у 34 женщин: 12/41 (29,3%) в группе железа (III)-ГПК и 22/39 (56,4%) в группе сульфата железа (p=0,015). Наиболее частыми были тошнота, рвота и запор, все они возникали достоверно чаще в группе сульфата железа (рис. 2). Все нежелательные явления в группе железа (III)-ГПК были легкими. В группе сульфата железа отмечались умеренно тяжелые случаи тошноты, рвоты и запора. У одной женщины в группе сульфата железа возникла тяжелая рвота, что привело к выбыванию женщины из исследования. Серьезных нежелательных явлений ни в одной группе лечения не возникало.

Во всех случаях тошнота, рвота и запор были расценены как возможно или вероятно связанные с приемом изучаемого препарата.

Эпизод умеренного зуда в группе сульфата железа был расценен как определенно связанный с приемом изучаемого препарата. Все случаи головной боли, боли в спине и бронхоспазма считались маловероятно связанными или не связанными с приемом изучаемого препарата.

Практически во всех случаях нежелательные явления разрешились без применения дополнительных препаратов, на фоне приема симптоматических средств или после временной остановки лечения, и без последствий.

Средние значения артериального давления (АД), ЧСС и температуры тела находились в ожидаемом диапазоне и были одинаковыми в обеих группах лечения на исходном этапе во всей популяции: среднее систолическое АД составило 106 мм рт. ст., диастолическое АД – 66 мм рт. ст., ЧСС – 84 уд./мин, а температура – 36,8°С (0,4). Артериальное давление несколько увеличилось в обеих группах в периоде исследования, при этом в общей популяции исследования через 90 дней среднее систолическое АД составило 115 мм рт. ст., а среднее диастолическое АД – 73 мм рт. ст. Средняя ЧСС и температура оставались стабильными через 90 дней в общей популяции (84 уд./мин и 36,7°С, соответственно). Спорадическое выявление статистически значимых различий между группами лечения по температуре и ЧСС в ходе исследования не считали клинически значимым.

Исходы беременности

Данные по исходам беременности были получены для 43 женщин (22 – в группе железа (III)-ГПК и 21 – в группе сульфата железа), все из них родили живых детей. Средний гестационный возраст на момент родов составил 37,6 (1,6) недель в группе железа (III)-ГПК и 37,9 (1,3) недель в группе сульфата железа. Значимых различий между группами по среднему гестационному возрасту на момент родов (в целом 37,8 недель) или типу родов (в целом у 70% – вагинальные роды, у 30% – кесарево сечение) не было. Общая средняя продолжительность пребывания в госпитале составила 2,3 дня. Никому из женщин не потребовалось переливание крови. Различий между группами лечения по характеристикам новорожденных не было, распределение по полу было одинаковым (в целом 56% мальчиков), так же, как и средняя масса и длина тела при рождении (в целом 3 038 г и 49 см) и средняя окружность головы (в целом 35 см).

Лекарственная форма железа (III)-полимальтозного комплекса

На исходном этапе демографические и клинические характеристики были одинаковыми в группах пациенток, получавших железа (III)-ГПК в виде однодозового контейнера (n=20, Колумбия) или таблеток, покрытых оболочкой (n=21, Аргентина), за исключением небольшого снижения средних уровней НЬ у женщин, получавших препарат в однодозовом контейнере (9,3 [1,0] г/дл), по сравнению с теми, кто получал таблетки, покрытые оболочкой (9,9 [0,5] г/дл).

Приверженность к лечению была выше в Колумбии, где пациентки, рандомизированные на прием железа (III)-ГПК, получали препарат в однодозовом контейнере, по сравнению с Аргентиной, где женщинам давали таблетки, покрытые оболочкой. Через 30, 60 и 90 дней среднее число возвращенных таблеток/контейнеров составило, соответственно, 0,5 (1,1), 0,6 (1,7) и 3,3 (11,4) в Колумбии и 4,8 (7,0), 3,9 (4,1) и 3,2 (3,9) в Аргентине (раздельные данные для железа (III)-ГПК и сульфата железа недоступны). Среднее изменение уровня НЬ от исходного значения через 90 дней составило 2,7 (0,9) г/дл у женщин, получавших препарат в однодозовом контейнере, по сравнению с 1,9 (0,5) г/дл у женщин, получавших препарат в виде таблеток, покрытых оболочкой.

Среднее изменение уровня ферритина сыворотки от исходного значения через 90 дней составило в группах с приемом препарата в однодозовом контейнере и в виде таблеток, покрытых оболочкой, 30 (42) нг/мл и 83 (31) нг/мл, соответственно; среднее изменение НТЖ

составило 10,3% (4,8) и 2,7% (3,4), соответственно. Эти различия считались, возможно, связанными с разной приверженностью к лечению и, вероятно, более низким уровнем НЬ на исходном этапе у женщин, получавших железа (Ш)ГПК в однодозовых контейнерах.

Клинически значимых различий по характеристикам безопасности между двумя формами железа (Ш)-ГПК не было.

Как пероральный железа (Ш)-ГПК, так и пероральный сульфат железа продемонстрировали хорошую эффективность при лечении ЖДА во время беременности и приводили к клинически значимому увеличению уровня НЬ в течение 90-дневного периода. Хотя в ряде исследований было показано, что железа (Ш)-ГПК проявляет терапевтический ответ незначительно медленнее, чем сульфат железа [17,18], в нашем исследовании не было различия между группами лечения по скорости ответа на изменение уровня НЬ. Это может быть связано с тем фактом, что изучаемый препарат принимали во время или после еды, что, как было показано, улучшает поступление железа из железа (Ш)-ГПК [19]. Каким бы ни было различие, свидетельствующее о различиях по эффективности между двумя формами железа (Ш)-ГПК — в однодозовом контейнере или в таблетках, покрытых оболочкой, — получено не было.

Эти результаты согласуются с предыдущими опытными данными, подтверждающими эквивалентную эффективность железа (Ш)-ГПК и сульфата железа во всем диапазоне категорий пациентов [4].

Относительную эффективность этих двух препаратов у беременных ранее уже изучали в двух сравнительных исследованиях [7,13]. Каждое из них продемонстрировало похожую эффективность в реакции НЬ при назначении в суточной дозе 100 мг железа в сутки (для железа (Ш)-ГПК) и 100–120 мг железа в сутки (для сульфата железа).

Тем не менее, в работе Jacobs et al. в популяции взрослых доноров крови, получавших железа (Ш)-ГПК, было показано, что доза 200 мг железа в сутки ассоциируется с достоверно большей эффективностью, чем доза 100 мг железа в сутки [6]. В настоящем исследовании мы подтвердили, что реакция НЬ оставалась сопоставимой при назначении железа (Ш)-ГПК или сульфата железа в более высокой рекомендуемой дозе (200 мг железа в сутки) в каждой группе лечения. В группе приема железа (Ш)-ГПК через 90 дней отмечалось достоверно большее увеличение уровней ферритина в сыворотке (маркер уровня депонированного железа), чем в группе сульфата железа, что также подтверждается в других работах в популяции беременных [13]. В отличие от этого, НТЖ (уровень маркера доступности железа для эритропоэза) достоверно не различался между группами. В этой группе пациентов с тяжелым дефицитом железа (ферритин сыворотки <15 нг/мл на момент включения в исследование) утилизация железа эритроцитами должна быть выше; более длительное лечение, очевидно, привело бы к восполнению железа в большей степени.

Исходя из данных литературы, мы не предполагали обнаружить различие по уровням железа в сыворотке между пациентками, получавшими железа (Ш)-ГПК и сульфат железа [4,5,12,13]. Тем не менее, железо сыворотки не считается надежным маркером эффективности [20], и низкая скорость высвобождения железа из железа (Ш)-ГПК [7] препятствует образованию железа, не связанного с трансферрином, о чем свидетельствует выявленная в данном исследовании более низкая частота

нежелательных явлений, по сравнению с группой сульфата железа. Как и ожидалось, ни один из препаратов не влиял на эритроцитарные индексы.

По данным наблюдения в других популяциях пациентов [4], препарат железа (Ш)-ГПК лучше переносился, чем сульфат железа. Желудочно-кишечные побочные эффекты в группе железа (Ш)-ГПК возникали реже и были менее выраженными, а в группе сульфата железа лишь одна пациентка выбыла преждевременно в связи с нежелательным явлением. Желудочно-кишечные побочные эффекты (включая тошноту, рвоту, запор и диарею), широко распространенные при лечении пероральными препаратами железа (Ш) [1], могут приводить к низкой приверженности к лечению: это частая проблема у беременных, которым были назначены препараты железа [21]. Хотя соли железа (Ш) обычно рекомендуют принимать с пищей (как в настоящем исследовании), такой режим позволяет уменьшить частоту развития указанных нежелательных явлений, однако также приводит к снижению биодоступности.

Препарат железа (Ш)-ГПК оказался более безопасным, о чем свидетельствовала лучшая приверженность к лечению, которую оценивали путем подсчета возвращенных таблеток или контейнеров. Ранее уже сообщалось о снижении приверженности к лечению при назначении сульфата железа [22], и, вероятно, величина снижения будет более выраженной в условиях реальной жизни, т.е. вне исследования, в котором соблюдение режима лечения поощряли и контролировали. Это особенно важно у пациенток с тяжелой анемией, поскольку дефицит железа может иметь место в ходе последующей беременности. А если анемию не лечить эффективно во время беременности, она может оказать тяжелое влияние на исход беременности (в том числе увеличить материнскую смертность, пре- и перинатальную смертность детей и частоту преждевременных родов) [23–25]. Младенцы также могут пострадать от дефицита железа, который может, в свою очередь, привести к нарушению развития. Таким образом, достоверно более высокая приверженность к лечению препаратом железа (Ш)-ГПК является значимым клиническим преимуществом.

В исследовании не было выявлено различий между группами лечения по исходам беременности, о чем свидетельствует одинаковая эффективность этих препаратов у новорожденных. Тем не менее, число пациенток, наблюдавшихся после родов, было небольшим.

Вывод

В этом рандомизированном, многоцентровом исследовании как железа (Ш)-ГПК, так и сульфат железа в дозе 200 мг железа в сутки были эффективными в лечении ЖДА во время беременности, о чем свидетельствовало увеличение уровня НЬ. Состояние обмена железа несколько улучшилось в обеих группах, при этом уровень ферритина в сыворотке в группе железа (Ш)-ГПК был несколько выше. Препарат железа (Ш)-ГПК отличался более благоприятными параметрами безопасности, по сравнению с сульфатом железа: он реже вызывал нежелательные желудочно-кишечные явления, и его прием был связан с более высокой приверженностью пациенток к лечению.

С полной версией статьи можно ознакомиться по ссылке:

<http://Informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14767058.2011.599080?journalCode=jm>

ЛИТЕРАТУРА

- DeMaeyer, E. Adiels-Tegman, M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q*, 38 (1985): 302–316.
- The prevalence of anaemia in women. A tabulation of available information. Geneva, World Health Organization (1992) (WHO/MCH/MSM/92.2).
- Zavaleta, N. Berlanga, R. Lonnerdal, B. Brown, K.H. Prevalence and determinants of iron deficiency anaemia in a representative sample of pregnant women in Lima, Peru. Final report presented to the Pan American Health Organization. Washington DC: Pan American Health Organization (1993).
- Toblli, J.E. Brignoli, R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia/review and metaanalysis. *Arzneimittelforschung*, 57 (2007): 431–438.
- Geisser, P. Hohl, H. Muller, A. Clinical effectiveness of three different iron preparations in pregnant women. *Schweiz Apoth Ztg*, 125 (1987): 393–398.
- Jacobs, P. Fransman, D. Coghlan, P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apher*, 8 (1993): 89–95.
- Geisser, P. Muller, A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittelforschung*, 37 (1987): 100–104.
- Dresow, B. Petersen, D. Fischer, R. Nielsen, P. Nontransferrin-bound iron in plasma following administration of oral iron drugs. *Biometals*, 21 (2008): 273–276.
- Tuomainen, T.P. Nyyssonen, K. Porkkala-Sarataho, E. Salonen, R. Baumgartner, J.A. Geisser, P. Salonen, J.T. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutr Res*, 19 (1999): 1121–1132.
- Macdougall I.C. Strategies for iron supplementation: Oral versus intravenous. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S61–S66.
- Chandler, G. Harchowal, J. Macdougall, I.C. Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis*, 38 (2001): 988–991.
- Jacobs, P. Wood, L. Bird, A.R. Erythrocytes: better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous Sulphate in the treatment of Anaemia. *Hematology*, 5 (2000): 77–83.
- Saha, L. Pandhi, P. Gopalan, S. Malhotra, S. Saha, P.K. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed*, 9 (2007): 1.
- Hajnaczyk, K. Demeter, J. Szokely, P. Udvardi, E. Our experiences gained in the tolerability study of MaltiferR chewing tablet in the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. *Magyar Noorvosok Lapja*, 65 (2002): 1–5.
- Khalafallah, A. Dennis, A. Bates, J. Bates, G. Robertson, I.K. Smith, L. Ball, M.J. et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med*, 268 (2010): 286–295.
- MaltiferR Prescribing Information. Vifor (International) Inc., St Gallen, Switzerland. Last updated September (2004).
- Geisser, P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years experience. *Arzneimittelforschung*, 57 (2007): 439–452.
- Langstaff, R.J. Geisser, P. Heil, W.G. Bowdler, M.A. Treatment of iron-deficiency anemia: A lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulfate. *Brit Journal of Clin Research*, 4 (1993): 191–198.
- Kaltwasser, J.P. Werner, E. Niechzial, M. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arzneimittelforschung*, 37 (1987): 122–129.
- Geisser, P. Philipp, E. True iron bioavailability, iron pharmacokinetics and clinically silent side effects. *Nutrition, Immunity and Health*, 1 (2009): 3–11.
- Melamed, N. Ben-Haroush, A. Kaplan, B. Yogev, Y. Iron supplementation in pregnancy — does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet*, 276 (2007): 601–604.
- Schmidt, B.J. Morais, M.B. Fisberg, M. Martins, A. Machado, N.L. Therapeutic comparison between ferrous sulfate and trivalent iron, in form of polymaltosed ferric hydroxide complex, in treatment of iron deficiency. *Folha Med*, 90 (1985): 225–229.
- Macgregor, M.W. Maternal anaemia as a factor in prematurity and perinatal mortality. *Scottish Medical Journal*, 8 (1963): 134.
- Schorr, T.O. Hediger, M.L. Anemia and iron-deficiency anemia: Compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, 59 (1994): 492S–501S.
- Allen, L.H. Anaemia and iron deficiency: Effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, 71 (2000): 1280S–1284S.

Ефективність і безпечність перорального заліза (III) — гідроксид полімальтозного комплексу порівняно зі сульфатом заліза у вагітних жінок із залізодефіцитною анемією: багатозацентрове рандомізоване контрольоване дослідження

Ricardo Ortiz¹, Jorge Eduardo Toblli², Juan Diego Romero³, Beatriz Monterrosa⁴, Cristina Frer², Eugenia Macagno², Christian Breymann⁴

¹Локальний госпіталь Норте, Букараманга, Колумбія

²Cristina Frer, Eugenia Macagno, Лікарня Алеман, Буенос-Айрес, Аргентина

³Центр невідкладної медичної допомоги, Лікарня Віста Гермоза, Богота, Колумбія

⁴Університетський госпіталь Цюриха, Клініка акушерства, Група досліджень плоду і матері, відділення акушерських досліджень, Цюрих, Швейцарія

Метою дослідження було вивчення ефективності та безпечності заліза(III)-гідроксид полімальтозного комплексу (препарат Мальтофер) порівняно зі сульфатом заліза (II) у вагітних з дефіцитом заліза, які отримують препарати в рекомендованих дозах.

Методи: ми провели пошукове, відкрите, рандомізоване, контрольоване, багатозацентрове дослідження за участю 80 вагітних жінок із залізодефіцитною анемією (гемоглобін <10,5 г/дл, феритин сироватки крові <15 нг/мл і середній обсяг еритроциту <80 фл). Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на пероральний прийом заліза (III)-гідроксид полімальтозного комплексу (ГПК) або сульфату заліза (II): кожен препарат призначали в дозі по 100 мг заліза 2 рази на добу протягом 90 днів.

Результати: достовірних відмінностей між групами по первинній кінцевій точці — зміни рівня гемоглобіну через 60 і 90 днів порівняно з вихідним рівнем — не було. Середня зміна (і стандартне відхилення) рівня гемоглобіну через 90 днів склала 2,16 (0,67) г/дл у групі заліза(III)-ГПК і 1,93 (0,97) г/дл у групі сульфату заліза. Середній рівень феритину сироватки через 90 днів склав 179 (38) нг/мл в групі заліза (III)-ГПК і 157 (34) нг/мл в групі сульфату заліза (p=0,014). Небажані явища виникали достовірно рідше у групі заліза (III)-ГПК (12/41 пацієнтка [29,3%]), ніж у групі сульфату заліза (22/39 [56,4%]) (p=0,015).

Висновки: при лікуванні залізодефіцитною анемією у вагітних пероральне залізо (III)-ГПК володіє як мінімум такою ж ефективністю, як і сульфат заліза, але має сприятливіші характеристики безпечності.

Ключові слова: анемія, дефіцит, залізо (II), гідроксид полімальтозний комплекс заліза (III), вагітність, вагітна, залізо, сульфат.

Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат



Идеальный партнер в лечении железодефицитной анемии¹

Доказанная эффективность²⁻⁵

Безопасность

- Токсичность в 10 раз ниже, чем у сульфата железа^{2,4}
- Минимальная частота побочных реакций, меньше отказов от терапии⁶

Удобство применения

- С пищей и лекарственными препаратами взаимодействие не наблюдалось⁷⁻¹⁰



Литература: 1. Карпенко Н. «Лечение железодефицитной анемии при беременности», «Здоровье Украины», Тематический номер: гинекология, акушерство, репродуктология, №4, 2012 г. 2. Tobli, J.E., Brignoli, R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431-438. 3. Hajnaczký, K., Demeter, J., Székely, P., Udvardi, E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltofer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Nőorvosok Lapja 65, 1, 2002. 4. Geisser and Müller Drug Research 1987; 37:100-104. 5. Ortiz, R., Tobli, J.E., Romero, J.D. et al. J. Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. 6. Jacobs, P., Wood, I., and Bird, A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5:77-83. 7. Burchhardt-Herold, S., Klotz, J., Funk, F., Büchi, R., Petrig-Schaffland, J., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360-369. 8. Funk, F., Candini, C., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly Used Medications. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 370-375. 9. Geisser, P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Substances and Medications. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439-452. 10. Инструкция по медицинскому применению препаратов Мальтофер® и Мальтофер® ФОЛ.

Действующее вещество: 1 таблетка содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа. **Лекарственная форма.** Таблетки жевательные. **Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические средства. **Препараты железа (III)** для перорального применения. Код АТС В03А В05. **Показания.** Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ) и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитная анемия — ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности, в период кормления грудью, у женщин в репродуктивном периоде, у детей, подростков, взрослых (например, вегетарианцев и людей пожилого возраста). **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) попадает из кишечника в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позднее в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает проокислительными свойствами, присутствии простых солей железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe³⁺. Ионы многоатомные центры гидроксида Fe³⁺ окружены множеством нековалентно связанных молекул полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тысяч Дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз ниже, чем у гексагидрата Fe²⁺. Восприимчивость к окислению липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности снижается. **Побочные реакции.** Со стороны пищеварительного тракта. Очень редко (< 1/10000): анорексия, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. **Другие.** На фоне лечения препаратом Мальтофер® возможен темный цвет испражнений, обусловленный выделением железа, которое не всосалось. Это не имеет клинического значения. **Категория отпуска.** По рецепту. Р.С. МЗ Украины № UA/5869/02/01 от 13.04.12. UA/5870/01/01 от 11.05.12. **Информация для медицинских и фармацевтических работников,** для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г. Тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929. www.takeda.ua



МАЛ-РРА-062015-78

Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study*Ricardo Ortiz¹, Jorge Eduardo Tobll², Juan Diego Romero³, Beatriz Monterrosa³, Cristina Frer², Eugenia Macagno², Christian Breymann⁴*¹Hospital Local del Norte, Bucaramanga, Colombia²Hospital Aleman, Buenos Aires, Argentina³Centro de Atencion Medica Inmediata Vista Hermosa, Bogota, Colombia⁴Universitäts Spital Zurich, Klinik für Geburtshilfe, Feto Maternal Research Group, Obstetric Research, Zurich, Switzerland**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of iron (III) polymaltose complex (Maltofer) versus ferrous sulfate in iron-deficient pregnant women using recommended doses.**Methods:** An exploratory, open-label, randomized, controlled, multicenter study was undertaken in 80 pregnant women with iron-deficiency anemia (hemoglobin <10,5 g/dL, serum ferritin <15 ng/mL and mean corpuscular volume <80 fL). Patients were randomized 1:1 to oral iron (III) polymaltose complex or ferrous sulfate (each 100 mg iron twice daily) for 90 days.**Results:** The primary endpoint, change in hemoglobin from baseline to days 60 and 90, did not differ significantly between treatment groups. The mean change to day 90 was 2,16 (0,67) g/dL in the iron (III) polymaltose complex group and 1,93 (0,97) g/dL in the ferrous sulfate group. Mean serum ferritin at day 90 was 179 (38) ng/mL and 157 (34) ng/mL with iron (III) polymaltose complex and ferrous sulfate, respectively (p=0,014). Adverse events were significantly less frequent in the iron (III) polymaltose group, occurring in 12/41 (29,3%) patients, than in the ferrous sulfate group (22/39 [56,4%]) (p=0,015).**Conclusions:** Oral iron (III) polymaltose complex offers at least equivalent efficacy and a superior safety profile compared to ferrous sulfate for the treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy.**Key words:** anemia, deficiency, ferrous, IPC, pregnancy, pregnant, iron, sulfate.

НОВОСТИ

Причиной бесплодия может быть вирус, обнаруженный в человеческой слюне

Итальянские ученые из Университета Феррары (University of Ferrara), занимающиеся вопросами бесплодия, провели небольшое исследование. Они обследовали 66 женщин, 36 из которых не имели проблем с зачатием, а у 30 было диагностировано бесплодие неясного генеза.

Бесплодием страдают около 6% женщин репродуктивного возраста. Примерно в 25% случаев установить причину бесплодия не удается — в этом случае женщины вынуждены проходить дорогостоящее лечение, которое не всегда оказывается эффективным.

Дарио ДиЛука (Dario DiLuca) и его коллеги обнаружили, что у 43% женщин, страдавших бесплодием, был

обнаружен малоизвестный штамм вируса герпеса HHV-6A. У этих женщин был увеличен уровень эстрадиола, а концентрация цитокинов также отличалась от нормы. Впервые вирус HHV-6A был обнаружен в 1986 году.

Вирус размножался в слюнных железах, однако обнаружить его присутствие в крови или слюне было не всегда возможно. Исследователи предполагают, что распространенность HHV-6A может быть гораздо выше. Ученые планируют продолжить свои изыскания и подтвердить взаимосвязь между женским бесплодием и этим вирусом. Кроме того, они постараются разработать анти-вирусную терапию, способную защитить женщин.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 618.3-06-022.7:116-053.31-036-07

М.О. Щербина, Л.А. Вигівська, Н.В. Капустник

Внутрішньоутробні інфекції — причина патологічних станів перинатального періоду

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):65-69; doi 10.15574/PP.2016.66.65

Останніми роками звертає на себе увагу зростання внутрішньоутробних інфекцій, які є причиною усього спектра антенатальної патології: інфекційних захворювань плода, вад його розвитку, мертворождення, недоношеності, розвитку фетоплацентарної недостатності й затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Відмічено роль інфекцій у патогенезі патологічних станів, які формуються в перинатальному періоді, у новонароджених. У розвитку інфекційних уражень плода, тяжкості захворювання, локалізації патологічного процесу, темпах реалізації та проявах виниклої патології мають значення вид збудника, його вірулентність, шляхи проникнення мікроорганізмів від матері до плода. В огляді наведено ці впливи внутрішньоутробних інфекцій на ембріон, плід, перебіг і результат вагітності та стан новонародженого.

Ключові слова: внутрішньоутробні інфекції, внутрішньоутробне інфікування, плід, вагітність, перебіг.

На сьогодні очевидним є збільшення частоти внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ) у структурі як акушерської, так і перинатальної патології. Залишаючись найважливішою проблемою не тільки акушерства, перинатології та педіатрії, але й здоров'я нації в цілому, ВУІ становлять одну з основних причин перинатальної захворюваності та смертності та багато в чому визначають рівень малякової смертності [17]. Актуальність проблеми ВУІ обумовлена, по-перше, суттєвими перинатальними втратами, по-друге, серйозними порушеннями стану здоров'я, що нерідко призводять до інвалідизації та зниження якості життя, які є наслідками тяжких форм вродженої інфекції. Аналіз динаміки перинатальної смертності в Україні протягом 2000–2014 рр. виявив незначне зменшення показників з 10% у 2000 р. до 8,72% у 2014 р. [18]. Проте рівень перинатальної смертності, за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2,7 разу перевищує цей показник за даними Держкомстату України, а загальний рівень зареєстрованої перинатальної смертності в Україні на 43,2% вищий за середньоєвропейський [20].

Серед причин смертності новонароджених за останні роки ВУІ плода посідають одне з перших місць, обумовлюючи від 11% до 45% перинатальних втрат [6]. ВУІ є причиною всього спектра антенатальної патології: інфекційних захворювань плода, вад його розвитку, мертворождення, недоношування, розвитку фетоплацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного росту плода [3].

Ризик внутрішньоутробного інфікування плода коливається у значних межах — від 0,01% до 75% [2, 3, 8, 9]. Такий розбіг даних можна пояснити відсутністю єдиних підходів до діагностики, обліку та реєстрації ВУІ, що ускладнює справжнє уявлення про частоту поширення цієї патології. Так, значна кількість інфекцій залишається нерозпізнаною, тому при статистичному аналізі часто враховується як наслідок внутрішньоутробної асфіксії, синдрому респіраторних розладів або ускладнень родового акту [25]. Крім того, існує проблема неоднозначності трактування і застосування деяких термінів, пов'язаних із внутрішньоутробним проникненням до плода мікроорганізмів. Акушери-гінекологи та неонатологи використовують різні терміни («внутрішньоутробна інфекція», «перинатальна інфекція», «внутрішньоутробне інфікування») для позначення однієї і тієї ж клінічної ситуації, що вносить певну плутанину. Слід розрізняти терміни «внутрішньоутробне інфікування» і «внутрішньоутробна інфекція». Під терміном «внутрішньоутробне інфікуван-

ня» розуміють факт внутрішньоутробного зараження — проникнення збудників інфекції до плода, але відсутність ознак інфекційного захворювання плода. «Внутрішньоутробна інфекція» — процес поширення інфекційних агентів в організмі плода, що викликає морфофункціональні порушення в різних органах і системах, притаманні певним інфекційним захворюванням, що виникають анте- або інтранатально і проявляються перинатально або після народження дитини.

Це потребує впровадження сучасних інформаційних технологій у процес збору, обробки та зберігання даних щодо профілактики та результатів лікування ВУІ [25].

На розвиток патологічних станів плода та новонародженого може впливати наявність у вагітної вогнищ інфекцій. Виникнення інфікування плода обумовлюється як гострою інфекцією матері, так і активацією хронічного процесу під час вагітності. Перебіг більшості інфекцій у вагітних жінок є субклінічним або латентним, при цьому за будь-яких порушень гомеостазу в організмі вагітної може активізуватися персистуюча інфекція [9]. Але присутність інфекції в організмі матері не завжди означає інфікування плода та неминучість розвитку інфекційного захворювання. На даний час не викликає сумніву, що наявність персистуючих вогнищ інфекції в організмі вагітної жінки є лише однією з причин розвитку внутрішньоутробного інфікування, оскільки відображає лише факт інвазії мікроорганізмів в організм плода, що не завжди призводить до розвитку патологічних змін. Інфекційний патогенний агент може не призвести до розвитку інфекційного процесу через високу резистентність і швидке формування специфічних імунологічних механізмів захисту в організмі матері і плода. Відмічається, що внутрішньоутробне інфікування відбувається значно частіше порівняно з розвитком клінічних проявів хвороби і тому не може бути діагнозом. ВУІ є встановленим фактом проникнення до плода вірусів або мікроорганізмів [3, 9].

До факторів ризику розвитку ВУІ відносять бактеріальні та/або вірусні захворювання, перенесені під час вагітності, наявність хронічних вогнищ інфекції у матері, ускладнення вагітності, викликані специфічною інфекцією, зміни кількості та структури навколоплідних вод, обтяжений акушерський анамнез. Факторами, що зумовлюють реалізацію внутрішньоутробного інфікування, є пре-екламписія (80,2%), хронічні запальні захворювання в матері (74,3%) [9, 17].

Розвиток інфекційних процесів посідає одне з перших місць за впливом на результат пологів, оскільки призводить до певних ускладнень під час вагітності — затримки

внутрішньоутробного розвитку плода та передчасних пологів. Встановлено, що інфекційні захворювання та порушення мікроценозу родових шляхів є причиною збільшення частоти мимовільних викиднів у 13 разів, передчасних пологів — у 6 разів, несвоечасного вилиття навколоплідних вод — у 7–9 разів, хоріоамніоніту — у 3 рази, післяпологового ендометриту — у 4–5 разів [3].

Можна зробити висновок, що внутрішньоутробне інфікування плода являє собою складну проблему, пов'язану з поліетіологічністю патології і, як наслідок, наявністю вираженого поліморфізму її неспецифічних клінічних проявів.

За даними літератури [27], 14–22% дітей інфікується внутрішньоутробно різними мікроорганізмами. Інфекційний процес у плода та новонародженого можуть викликати найрізноманітніші збудники: бактерії (грампозитивні та грамнегативні, аеробні та анаеробні), гриби, найпростіші, внутрішньоклітинні мікроорганізми (мікоплазми, хламідії), віруси [48]. Інфікування плода та новонародженого може відбуватися ante-, intra- та постнатально. За останніми даними, переважними збудниками антенатальних ВУІ вважаються мікоплазми та віруси (цитомегалії, вірус простого герпесу, грипу тощо), а інтранатальних — як віруси, так і змішана бактеріально-грибково-трихомонадна інфекція [10].

Мати дитини, з організму якої збудник проникає до організму плода, є основним джерелом інфекції при внутрішньоутробному інфікуванні. Виділяють чотири основні шляхи внутрішньоутробного інфікування: висхідний, гематогенний, низхідний та контактний. Виявлено, що для антенатальних інфекцій найбільш характерним є гематогенний, а для інтранатальних — висхідний шлях інфікування [17]. Висхідний шлях поширення уrogenітальної інфекції є найчастішим. Він відбувається за участю різноманітних агентів: патогенних коків, грибів, мікоплазми, хламідій, вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів тощо [14]. У більшості випадків висхідний шлях є пусковим механізмом розвитку і прогресування запалення в плаценті та може бути серйозною загрозою для подальшого безпечного розвитку вагітності на будь-якому терміні та негативно позначається на здоров'ї плода [5].

Також існує гематогенний шлях, при якому інфекційні фактори потрапляють через плацентарний бар'єр до плода. Спочатку з кров'ю матері вони надходять до плаценти, де відбувається розмноження збудника та подальший розвиток запального процесу. Подолавши матково-плацентарний бар'єр, збудник проникає до плода і може призвести до розвитку генералізованої інфекції з ураженням печінки, легень, нирок, головного мозку та інших органів. Гематогенний шлях інфікування характерний переважно для вірусної інфекції, а також нерідко відзначається при латентному носійстві токсоплазмозу [4].

Термін вагітності, на якому відбувається інфікування вагітної, є найважливішим патогенетичним фактором у розвитку ВУІ. Простежується зворотна залежність між етапом розвитку вагітності та ризиком інфікування: у I триместрі ризик інфікування становить 15%, у II — 45%, а у III — 70% [3].

Уrogenітальна інфекція, яка виникла в організмі матері у першому (ембріональному) періоді вагітності, є серйозною загрозою, оскільки саме в цей період ще не завершене формування матково-плацентарного бар'єру і може реалізуватися шляхом висхідного або гематогенного інфікування плодового яйця. У другому (фетальному) триместрі вагітності основні прояви внутрішньоутробного інфікування плода включають ознаки запальної патології

у плодових оболонках і тканинах плаценти з боку посліду, а з боку плода відмічається генералізація інфекційного процесу, різні види фетопатій, затримка внутрішньоутробного розвитку плода. Підвищення проникності фетоплацентарного бар'єру обумовлює високу небезпеку трансплацентарного інфікування впродовж триместру [8].

Виділяють чотири стадії внутрішньоутробного інфікування плода. На першій стадії відмічається надмірний ріст умовно-патогенних або наявність патогенних мікроорганізмів у материнському організмі. Після потраплення патогенної флори до порожнини матки відбувається інфікування децидуальної оболонки (друга стадія). Виниклий локальний запальний процес переходить на хоріальну оболонку — хоріоніт. У подальшому до інфекційного процесу втягуються судини плода — хоріоваскуліт та/або амніотична оболонка — амніоніт, з подальшим інфікуванням навколоплідних вод (третья стадія). Розрив оболонок не є необхідною передумовою для інфікування вод, оскільки встановлено здатність мікроорганізмів проникати через неушкоджені оболонки. Після бактеріального обсіменіння амніотичної рідини зараження плода (четверта стадія) може відбуватися декількома різними шляхами [3].

Таким чином, за наявності у вагітної уrogenітальної інфекції, внутрішньоутробне інфікування плода може відбуватися будь-яким із відомих шляхів поширення інфекції, а інфекційні захворювання матері відіграють провідну роль у несприятливих результатах вагітності.

За літературними даними, найпоширенішими вірусами родини Herpesviridae серед уrogenітальних інфекцій у вагітних є вірус простого герпесу (ВПГ) 1-го та 2-го типів [22] і цитомегаловірус (ЦМВ) [24]. Але, на жаль, реальна частота ВПГ та ЦМВ ще не з'ясована через відсутність офіційної реєстрації гострої вірусної інфекції у багатьох країнах світу та переважання латентних форм захворювання.

Для генітальної герпесвірусної інфекції характерним є довічне носійство та високий рівень захворюваності в репродуктивному віці. За даними ВООЗ, 1–10% вагітних страждають на генітальний герпес, викликаний вірусом простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) [19].

ВПГ-2 у другій половині вагітності може призвести до розвитку інфекційних фетопатій, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, передчасних пологів, антенатальної загибелі плода. При первинній герпесвірусній інфекції нижніх відділів статевих шляхів внутрішньоутробне інфікування плода сягає 30%. Внутрішньоутробне інфікування плода відбувається антенатально у 5% вагітних із рецидивом генітального герпесу, 85% новонароджених заражаються інтранатально при проходженні родового каналу, 5–10% новонароджених — при кесаревому розтині [19].

Інфікованість вагітних ВПГ реєструється у 2 рази частіше, ніж у невагітних жінок репродуктивного віку. Відмічена особлива роль герпетичної інфекції при невиношуванні вагітності. Відомо, що в 10–13% причиною невиношування вагітності, за даними гістологічних досліджень посліду і загиблого плода, є ВПГ. Численні дослідження свідчать, що у I триместрі загострення ВПГ супроводжується збільшенням несприятливих наслідків гестації — завмерлою вагітністю, мимовільними викиднями, вадами розвитку плода, а в більш пізні терміни — передчасними пологами та антенатальною загибеллю. Загроза переривання вагітності має місце в кожній другій жінки, передчасні пологи — у кожній третьої [1, 40].

Внутрішньоутробне інфікування на пізніх термінах вагітності проявляється раннім розвитком клінічної картини неонатальної інфекції (перша доба) в дітей, наро-

джених навіть унаслідок абдомінального розродження. За повідомленнями багатьох авторів [12, 41], інфікування новонародженого відбувається у процесі пологів, при проходженні через шийку матки та піхву. Частота інфекційного ураження при цьому становить 40–60%.

Клінічні прояви генітального герпесу, зокрема, рецидивного, можуть бути різними, часом стертими, що ускладнює своєчасну діагностику та лікування. Досліджено роль рецидивної форми герпетичної інфекції в патогенезі розвитку акушерських і перинатальних ускладнень [12]. Як зазначалося вище, більшість захворювань у вагітних, що призводить до внутрішньоутробного інфікування плода, перебігають у субклінічній, латентній формі з активізацією процесу при будь-якому порушенні гомеостазу під впливом ендогенних і екзогенних факторів, ускладнень вагітності [26].

Серед статевих інфекцій найбільш поширеною є хламідіоз, викликаний *Chlamidia trachomatis* (*Cl. trachomatis*), однак реальна її поширеність залишається невідомою [13, 43]. За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється майже 100 млн нових випадків інфекції, викликаной *Cl. trachomatis*. Частота виявлення хламідійної інфекції у вагітних коливається від 2% до 37%, складаючи у середньому 6–8% і досягаючи 70% у пацієнок із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом [51].

Дані літератури свідчать про неоднозначний вплив хламідійної інфекції на перебіг і наслідок вагітності. Так, у ряді досліджень продемонстровано зв'язок наявності хламідійної інфекції статевих шляхів у матері та підвищення частоти випадків невиношування вагітності, мертвородження, передчасних пологів, передчасного розриву плодкових оболонок, розвитку ендометриту та сальпінгіту в післяпологовому періоді, а також народження дітей з низькою масою тіла [35, 42, 47]. В інших дослідженнях зв'язок хламідійної інфекції з несприятливими наслідками вагітності не доведено. Відзначено, що для хламідійної інфекції вади розвитку плода не є патогномонічними [3].

Урогенітальний хламідіоз у 17–36% вагітних перебігає латентно або з незначною симптоматикою. Діти, народжені від жінок із гострою хламідійною інфекцією, інфікуються в 63,3% випадків; вважається, що інфікування відбувається при проходженні плода через інфіковані родові шляхи [37, 46].

Особливе місце серед збудників інфекційно-запальних захворювань урогенітального каналу займають мікроорганізми сімейства *Mycoplasmatacea*, найбільше значення з яких мають *U. urealyticum*, *M. hominis* і *M. Genitalium*. У вагітних з ознаками внутрішньоутробного інфікування мікоплазми визначали у 40–50% випадків, при цьому *M. hominis* — у 20%, *M. genitalis* — у 10%, *U. Urealyticum* — у 40%, декілька збудників — у 30% випадків [30].

Факт передачі мікоплазм статевим шляхом не викликає сумніву. Виявлено внутрішньоутробне інфікування плода і зараження новонароджених при проходженні через інфіковані мікоплазмами пологові шляхи матері. Крім того, мікоплазмоз може передаватися вертикально — від матері до плода висхідним, гематогенним, транслокаційним шляхами [34].

Мікоплазми виявляються у 13–15% жінок із фізіологічним перебігом вагітності, тоді як за наявності ускладнень вагітності — у 48–63%. Найчастіше мікоплазми виявляються при плацентарній недостатності (66–78%), загрози переривання вагітності (46–60%), мертвородженні (45–58%), за наявності вад розвитку плода (42–67%) [32].

Досить часто жінки є безсимптомними носіями мікоплазм, а клінічна картина запального процесу, при якому виявляються мікоплазми, не має патогномонічних симптомів.

Ряд авторів [28, 39] відносять мікоплазми до абсолютних патогенів, які відповідають за розвиток певних ускладнень вагітності, включаючи мимовільний викидень, передчасні пологи, народження дітей з низькою масою тіла, мертвородження, хореоамніоніт, післяпологові ускладнення в жінок. Інші дослідники [29, 45] відводять мікоплазмам роль комменсалів урогенітального тракту, здатних лише за певних умов викликати інфекційні ускладнення в матері та плода, частіше в асоціації з іншими патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами.

Спеціалісти також відзначають бактеріальну природу внутрішньоутробного інфікування. У тих випадках, коли жінка під час вагітності хворіє на сифіліс, гонококову інфекцію, спостерігається високий ризик внутрішньоутробного інфікування *Treponema pallidum* і *Neisseria gonorrhoeae* з розвитком відповідної вродженої інфекції [11].

При урогенітальних інфекціях значна роль у виникненні ВУІ відводиться асоціаціям аеробно-анаеробної флори [15, 36]. Серед частих збудників залишаються стафілококи [49], кишкова паличка [16], зростає частота кандидозної інфекції [33]. Численні дослідження свідчать про несприятливий вплив вагінальної інфекції та дисбіозу на перебіг і результат вагітності [38, 44]. Так, при дослідженні мікробіоценозу статевих шляхів із визначенням видового та кількісного складу мікрофлори у вагітних із невиношуванням спостерігалось розширення спектра аеробної умовно-патогенної флори, збільшення кількості грибів роду *Candida*, висока частота висіву стафілококу, коринебактерій, кишкової палички, дефіцит лактобацил [31].

Запальні процеси плода та новонародженого можуть бути викликані як моноінфекцією з наявністю одного виду збудника запального процесу, так і поєднаними та змішаними інфекціями — двома і більше інфекційними агентами (вірусно-хламідійними, вірусно-мікоплазмозовими, вірусно-бактеріальними). Останнім часом спостерігається переважання мікст-інфекції над моноінфекцією [50]. Змішана інфекція досить часто характеризується рецидивами після лікування, мимовільними викиднями, патологічним перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду, інфікуванням плода та новонародженого.

У переважній більшості випадків внутрішньоутробне інфікування не має виражених клінічних проявів — перші ознаки у новонародженого найчастіше проявляються протягом перших 3 днів життя. При інфікуванні в постнатальному періоді симптоми інфекційного процесу виявляються у більш пізні терміни [8].

Вроджені бактеріальні або мікотичні ураження шкіри у новонародженого проявляються у вигляді везикуло-бульозного пустульозу. Про виявлення ВУІ може свідчити поява кон'юнктивіту, риніту та отиту на 1–3-ю добу життя. З моменту народження у новонароджених спостерігаються ознаки дихальної недостатності (задишка, ціаноз, притуплення перкуторного звуку, дрібнопузирчасті вологі хрипи). Унаслідок проникнення збудника до шлунково-кишкового тракту разом із навколоплідними водами у новонароджених може виникнути ентероколіт. На 2–3-ю доби життя зазвичай розвиваються диспептичні явища, що клінічно проявляється здуттям кишечника, гепатоспленомегалією, розширенням венозної мережі передньої черевної стінки, зригуванням. Ураження цен-

тральної нервової системи при ВУІ у новонароджених може бути як первинним (менінгіт, енцефаліт), так і вторинним, що обумовлено інтоксикацією. Порушення дихання і тканинного метаболізму є типовими симптомами інфекційної інтоксикації у новонародженого, що супроводжується порушенням екскреторної функції печінки та нирок, збільшенням селезінки і периферичних лімфовузлів. Може розвинути вроджена гідроцефалія при ураженні судинних сплетів бічних шлуночків мозку [7].

Підводячи підсумки, слід зазначити роль інфекцій у патогенезі патологічних станів, що формуються в перинатальному періоді. Про це свідчать чисельні роботи з проблеми ВУІ. Виявлено найбільш значущі перинаталь-

ні фактори ризику внутрішньоутробного інфікування плода. Доведено, що в розвитку інфекційних уражень плода, тяжкості захворювання, локалізації патологічного процесу, темпах реалізації та проявах виниклої патології мають значення вид збудника, шлях проникнення мікроорганізмів від матері до плода, вплив збудника на органи та тканини плода, стан захисних резервів матері і здатність плода до імунної відповіді.

На жаль, сьогодні проблема запобігання ВУІ є ще далекою від вирішення. Проте знання патогенезу, якісні методи діагностики, ефективні заходи профілактики й лікування дають змогу істотно знизити частоту ВУІ та тяжкості їх наслідків для дитини.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимова Э.И. К вопросу профилактики рецидива генитального герпеса у беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе / Э.И. Азимова, С.Н. Султанов, Ф.П. Нишанова // *Здоровье женщины*. — 2011. — № 2. — С. 238—240.
2. Безнощенко Г.Б. Внутриутробные инфекции: (вопросы диагностики и врачебной тактики) / Г.Б. Безнощенко, Т.И. Долгих, Г.В. Кривчик. — Москва: Медкнига; Нижний Новгород: изд-во НГМА, 2013. — 88 с.
3. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е.И. Боровкова // *Здоровье женщины*. — 2013. — № 2. — С. 95—98.
4. Булаченко О.В. Перинатальные последствия внутриутробного инфицирования / О.В. Булаченко // *Світ медицини та біології*. — 2012. — № 4. — С. 142—144.
5. Влияние восходящего бактериального инфицирования на невынашивание беременности / Т.В. Ведощенко, О.И. Клычева, Г.А. Лазарева, А.Б. Хурасева // *Человек и его здоровье*. — 2014. — № 1. — С. 49—51.
6. Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Сковрцова, Н.И. Мельникова, И.Ф. Острейков // *Акушерство и гинекология*. — 2009. — № 3. — С. 27—32.
7. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему / У.Р. Хамадьянов, Л.А. Русакова, А.У. Хамадьянова [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2013. — № 5. — С. 16—20.
8. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, М.Ю. Корнева [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. — 2013. — № 1. — С. 14—20.
9. Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії у вагітних жінок та дітей / Ю.П. Ткаченко, Г.О. Леженко, Ю.Г. Резніченко, Г.І. Резніченко. — Донецьк: Заславський А.Ю., 2012. — 141 с.
10. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях / Ю.И. Тирская, Т.Н. Белкова, Е.Б. Рудакова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 8. — С. 42—47.
11. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: пер. с англ. / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — Москва: Медицина, 2000. — 288 с.
12. Глазков І.С. Особливості акушерської і перинатальної патології у жінок з різними формами герпетичної інфекції / І.С. Глазков // *Буковинський медичний вісник*. — 2000. — № 3. — С. 44—47.
13. Гомберг М.А. Репродуктивное здоровье и инфекции, вызванные Chlamidia trachomatis / М.А. Гомберг // *Гинекология*. — 2011. — № 1. — С. 13—16.
14. Давыдова Ю.В. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных / Ю.В. Давыдова // *Репродуктивная эндокринология*. — 2013. — № 3. — С. 17—35.
15. Долгошапка О.Н. Роль и место анаэробной инфекции в развитии акушерско-гинекологических заболеваний, особенности ее лечения и профилактики / О.Н. Долгошапка // *Здоровье женщины*. — 2010. — № 10. — С. 41—43.
16. Жабченко И.А. Особенности функционирования и факторы вирулентности уropатогенных штаммов Escherichia coli и их значение в клинической практике / И.А. Жабченко // *Здоровье женщины*. — 2013. — № 1. — С. 114—116.
17. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. — 2-е изд. — Москва: МЕДпресс-информ, 2009. — 464 с.
18. Квашнина Л.В. Дети первых пяти лет жизни: основные показатели в контексте достижения Целей Тысячелетия в Украине. Часть I / Л.В. Квашнина, Е.Е. Шунько, И.Н. Матвиенко // *Перинатология и педиатрия*. — 2015. — № 4. — С. 69—73.
19. Кузьмин В.Н. Вирусные инфекции и беременность / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян. — Москва: Дипак, 2005. — 176 с.
20. Лехан В.М. Перинатальна смертність в Україні: досягнення та проблеми / В.М. Лехан, В.Г. Гінзбург // *Україна. Здоров'я нації*. — 2012. — № 1. — С. 15—25.
21. Лихачева А.С. Внутриутробные микст-TORCH-инфекции новорожденных, ассоциированные с острыми вирусными и передающимися половым путем инфекциями / А.С. Лихачева, И.И. Редько, Н.В. Лихачева // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2013. — № 2. — С. 121—124.
22. Макацария А.Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина. — Москва: Триада-Х, 2002. — 80 с.
23. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская [и др.] — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 175 с.
24. Незгода І.І. Перинатальні та клініко-епідеміологічні аспекти цитомегаловірусної інфекції / І.І. Незгода, О.С. Онофрійчук, В.В. Щур // *Перинатология и педиатрия*. — 2011. — № 2. — С. 16—18.
25. Нерешенные задачи статистического учета данных о внутриутробных инфекциях / М.Г. Дарьина, И.Г. Техова, К.Н. Мовчан [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2015. — № 5. — С. 71—74.
26. Особенности течения беременности и родов у больных с герпесвирусными инфекциями / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, Л.Я. Супрун, А.Н. Воронежский // *Акушерство и гинекология*. — 2004. — № 5. — С. 49—50.
27. Павлов О.Г. Системный подход к анализу причин развития инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде / О.Г. Павлов // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2010. — № 3. — С. 74—75.
28. Перинатальные инфекции / Н.И. Жиляев, Н.А. Васильева, Н.Н. Жиляев [и др.]. — Тернополь, 2011. — 320 с.
29. Прилепская В.И. Микоплазменная инфекция и беременность / В.И. Прилепская, И.Ю. Фофанова // *Акушерство и гинекология*. — 2007. — № 4. — С. 5—8.
30. Прокопюк В.Ю. Микоплазмоз в практике акушера-гинеколога / В.Ю. Прокопюк // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. — 2008. — № 5. — С. 61—65.

31. Профілактика утробного інфікування та збереження вагітності у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі / І.І. Воробйова, Н.Я. Скрипченко, Т.С. Черненко [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2014. — № 2. — С. 137—140.
32. Степаненко В.І. Сучасна терапевтична корекція вторинної імунної недостатності із залученням наномедичних технологій у комплексному лікуванні хворих на урогенітальні інфекції / В.І. Степаненко, С.В. Іванов // Здоровье женщины. — 2012. — № 8. — С. 171—177.
33. Степанковская Г.К. Современный подход к лечению кандидозного вульвовагинита у беременных / Г.К. Степанковская, А.Б. Прилуцкая // Здоровье женщины. — 2010. — № 9. — С. 80—82.
34. Фофанова И.Ю. Особенности течения беременности при наличии урогенитальных микоплазм / И.Ю. Фофанова // Гинекология. — 2007. — № 2. — С. 67—70.
35. Хрянин А.А. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве / А.А. Хрянин, О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 30—37.
36. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / В.К. Чайка. — Донецк: ООО «Альматео», 2006. — 640 с.
37. Юрьев С.Ю. Механизмы формирования осложненной беременности на фоне урогенитального хламидиоза: автореф. дис. ... д.мед.н.: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / С.Ю. Юрьев. — Томск, 2006. — 43 с.
38. Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview / A. Subramaniam, A. Abramovici, W.W. Andrews, A.T. Tita // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 2012. — P. 157—159.
39. Eukaryote-Made Thermostable DNA Polymerase Enables Rapid PCR-Based Detection of Mycoplasma, Ureaplasma and Other Bacteria in the Amniotic Fluid of Preterm Labor Cases / T. Ueno, H. Niimi, N. Yoneda [et al.] // PLoS One. — 2015. — Vol. 10. — P. e0129032.
40. Genital herpes and its treatment in relation to preterm delivery / D.K. Li, M.A. Raebel, T.C. Cheetham [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2014. — Vol. 180 (11). — P. 1109—1117.
41. Guerra B. The genital herpes problem in pregnancy / B. Guerra, C. Puccetti, F. Cervi // G. Ital. Dermatol. Venereol. — 2012. — Vol. 147 (5). — P. 455—466.
42. Howie S.E. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: known unknowns / S.E. Howie, P.J. Horner, A.W. Horne // Discov. Med. — 2011. — Vol. 12 (62). — P. 57—64.
43. Keegan M.B. Chlamydia trachomatis Infection: Screening and Management / M.B. Keegan, J.T. Diedrich, J.F. Peipert // J. Clin. Outcomes. Manag. — 2014. — Vol. 21 (1). — P. 30—38.
44. Lamont R.F. Rescreening for abnormal vaginal flora in pregnancy and re-treating with clindamycin vaginal cream significantly increases cure and improvement rates / R.F. Lamont, D. Taylor-Robinson, P. Bassett // Int. J. STD AIDS. — 2012. — Vol. 23 (8). — P. 565—569.
45. Molecular detection of Mycoplasma genitalium in men and pregnant women / H.W. Gubelin, T.M.A. Mart?nez, P.P. C?spedes [et al.] // Rev. Chilena. Infectol. — 2006. — Vol. 23, № 1. — P. 15—19.
46. Qayum M. Prevalence of Chlamydia trachomatis among asymptomatic women / M. Qayum, M. Khalid-bin-Saleem // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. — 2013. — Vol. 25 (1—2). — P. 28—30.
47. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries / S. Mullick, D. Watson-Jones, M. Beksinska [et al.] // Sex. Trans. Infect. — 2005. — Vol. 81. — P. 294—302.
48. Suzuki Y. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester / Y. Suzuki, T. Yamamoto, K. Kojima // Fetal Diagn Ther. — 2006. — Vol. 21, № 1. — P. 45—50.
49. Transmission of Staphylococcus aureus from mothers to newborns / E. Leshem, A. Maayan-Metzger, G. Rahav [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2012. — Vol. 31 (4). — P. 360—363.
50. Westhoff G.L. Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum herpes infections / G.L. Westhoff, S.E. Little, A.B. Caughey // Obstet. Gynecol. Surv. — 2011. — Vol. 66 (10). — P. 629—638.
51. Workowski K.A. Centers for Diseases Control and Prevention (CDS). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines / K.A. Workowski, S. Berman // MMWR Recomm Rep. — 2010. — Vol. 59 (RR—12). — P. 1—10.

Внутриутробные инфекции — причина патологических состояний перинатального периода

М.О. Щербина, Л.А. Выговская, Н.В. Капустник

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

В последние годы обращает на себя внимание рост внутриутробных инфекций, которые являются причиной всего спектра антенатальной патологии: инфекционных заболеваний плода, пороков его развития, мертворождений, недоношенности, развития фетоплацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода. Отмечена роль инфекций в патогенезе патологических состояний, формирующихся в перинатальном периоде, у новорожденных. В развитии инфекционных поражений плода, тяжести заболевания, локализации патологического процесса, темпах реализации и проявлениях возникшей патологии имеют значение вид возбудителя, его вирулентность, пути проникновения микроорганизмов от матери к плоду. В обзоре представлены данные влияния внутриутробных инфекций на эмбрион, плод, течение и исход беременности, а также состояние новорожденного.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, внутриутробное инфицирование, плод, беременность, течение.

Intrauterine infection as a reason of pathological conditions of the perinatal period

M.O. Shcherbina, L.A. Vygovskaia, N.V. Kapustnik

Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine

In recent years, attention is drawn to the growth of intrauterine infections, which are responsible for the entire spectrum of antenatal pathology: infectious diseases of the fetus, the vices of its development, stillbirth, prematurity, development of placental insufficiency and intrauterine growth retardation. The role of infection in the pathogenesis of pathological conditions emerging in the perinatal period, in newborns is marked. In the development of the fetus infectious lesions, severity of disease, localization of the pathological process, the pace of implementation and manifestations occurred pathology are important type of pathogen, its virulence and the penetration of micro-organisms from the mother to the fetus. The review presents the data of influence of intrauterine infections on the embryo, fetus, the course and outcome of pregnancy, as well as the status of the newborn.

Key words: intrauterine infections, intrauterine contamination, fetus, pregnancy, gestation course.

Сведения об авторах:

Щербина Николай Александрович — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Малиновского, 4; тел. (057) 712-00-82.

Выговская Л.А. — к.мед.н., ассистент каф. акушерства, гинекологии и детской гинекологии. Адрес: г. Харьков, ул. Отакара Яроша, 3-Б; тел. (057) 340-21-33.

Капустник Н.В. — к.мед.н., ассистент акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, ул. Малиновского, 4; тел. (057) 712-00-82.

Статья поступила в редакцию 5.04.2016 г.

УДК 616.33-089:616-053.1+616-053.31-073.4-8

**О.К. Слепов¹, І.Ю. Гордієнко¹, В.Л. Весельський², О.М. Тарапурова¹,
Г.О. Гребініченко¹, В.П. Сорока¹, О.П. Пономаренко¹, А.В. Величко¹**

Перинатальна діагностика гастрошизису у плодів та новонароджених дітей*

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

²Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):70-76; doi 10.15574/PP.2016.66.70

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 встановлено 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 навкоплідних 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, іригографію — 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% мертвнонароджених 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 встановлюється 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 центральна 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

* При публікації статті в №1(65) 2016 були допущені технічні помилки. Редакція приносить свої извинения авторам и публикует статью в исправленном варианте.

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 — ШПАГ) 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 ШПАГ, 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 кишечника, 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).

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,

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 ³)	Стан евентрованих органів	Об'єм черевної порожнини (мм ³)	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	• ПВС-ДМШП, • післяектазія 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	пуловинна 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 ³)	Стан евентрованих органів	Об'єм черевної порожнини (мм ³)	Індекс ВАД	Кількість навколоплідних вод	Асоційовані вади і захворювання	Дослідження каріотипу 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	Пієлоектазія 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 ³)	Стан евентрованих органів	Об'єм черевної порожнини (мм ³)	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 (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

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 ПАГ 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 остан-

ньої пренатальної УЗД був від 27905,4 мм³ до 918720 мм³, у середньому – 256315,7±36114,6 мм³.

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 порожнини (n=21), який варіював від 41540,0 мм³ до 695520,0 мм³, у середньому – 481403,4±168422,54 мм³.

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



Рис. 1. Пренатальні ультрасонограми плода при гастрошизисі в термії гестації 34 тижнів



Рис. 2. Вигляд новонароджених дітей з гастрошизисом.

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 фатальних 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), косопастість (1)) та серця – 2,5% ($n=1$).

Супутню патологію (набуту) пренатально діагностовано у 43,6% ($n=17$) випадків. Найбільш часто – затримку 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 ІПАГ 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 родорозрешенні. Родорозрешення 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% ($n=28$), дванадцятипала 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, конаксіону та морфіну (з метою знеболення). Новонароджений в умовах транспортного кювету, 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 хвилини) 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 ($n=2$), здухвинної ($n=3$), 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 (внутрішньшлуночкові 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.

Консультативні 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 встановлено 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 навколплідних 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, пасаж 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 / C. 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: sonographic 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. Stressig [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.
- Joo J. G. Abdominal wall malformations in a 15 — year fetopatological study: accuracy of prenatal ultrasonography diagnosis / J.G. Joo, E. Csattos, J.Jz. Rigo // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Vol. 30. — P. 1015—1018.
- 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.
- 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.
- Outcomes in neonates with gastroschisis in U. S. children's hospitals / Lao O. B., Larison C., Garrison M. M. [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 2010. — Vol. 27. — P. 97—101.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. Stugers [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. Слепов¹, И.Ю. Гордиенко¹, В.Л. Весельский², Е.Н. Тарапурова¹, А.А. Гребиниченко¹, В.П. Сорока¹, А.П. Пономаренко¹, А.В. Величко¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²Национальная 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 совершенствования.

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, ирригографию — 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. Slyepov¹, I.Yu. Gordienko¹, V.L. Veselskiy², O.M. Tarapurova¹, G.O. Hrebinichenko¹, V.P. Soroka¹, O.P. Ponomarenko¹, A.V. Velychko¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kiev

²National 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 eventrated organs, their condition and amount; the volume of the abdominal cavity and the degree viscerabdomeinal 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 «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Гордиенко Ирина Юрьевна — д.мед.н., проф., руководитель отделения медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Пonomаренко Алексей Петрович — к.мед.н., н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Мигур Михаил Юрьевич — врач-хирург детский, мл.н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Коцовский Владимир Васильевич — врач-хирург детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Пonomаренко Максим Викторович — врач-уролог детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Статья поступила в редакцию 23.02.2016 г.

УДК: 618.25-007-056.7-053.1-073.432.19

И.Н. Сафонова

Особенности антенатальных эхографических мониторингов и перинатальных результатов при специфических аномалиях монохориального многоплодия

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):77-85; doi 10.15574/PP.2016.66.77

Цель исследования — изучение дифференциальных особенностей эхографических мониторингов и перинатальных результатов при различных специфических осложнениях монохориального (МХ) многоплодия.

Дизайн — проспективное когортное обсервационное одноцентровое исследование.

Пациенты и методы. Эхографически были обследованы 246 женщин с многоплодной беременностью, из них 134 — с мультихориальным и 112 — с МХ типом многоплодия. Из 112 МХ беременностей встречались следующие варианты: 101 беременность — МХ двойни; 10 трое с монохориальностью; 1 трихориальная четверня. Изученные постнатальные результаты классифицировались следующим образом: неблагоприятный общий постнатальный результат (ОПР) — перинатальная или младенческая смерть; неблагоприятный клинический постнатальный результат (КПР) — тяжелая либо персистирующая постнатальная заболеваемость.

Результаты. У 73/112 пациенток (65%) с МХ многоплодием имелись эхографические особенности и последовательности эхографических изменений: фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) имели 15 женщин, из них у 9 наблюдался хронический некорригированный ФФТС, 6 находились под наблюдением до и после фетоскопической коррекции; острая межблизнецовая трансфузия (ОМТ) — 3 случая; последовательность анемии-полицитемии близнецов (ТАПС) — 1 случай; селективная задержка роста (сЗРП) одного из МХ плодов — 28 случаев; после гибели одного из МХ близнецов мониторируется 7 беременностей, после гибели одного из дихориальных близнецов — 8 беременностей. Наиболее неблагоприятными ОПР сопровождался некорригированный ФФТС, наиболее неблагоприятные КПР имели МХ плоды при сЗРП. ОМТ не имела каких-либо специфических антенатальных предикторов. Допплеровские изменения по типу интермиттирующего нулевого кровотока артерии пуповины при МХ многоплодии являлись трудно интерпретируемыми и сопровождалась умеренно повышенным риском неблагоприятных ОПР и КПР (OR 1,88; 1,64–2,09 при CI 95%), в связи с чем оценивать степень перинатального риска при подобном эхографическом варианте мониторинга МХ многоплодия крайне сложно.

Выводы. Такие специфические осложнения МХ многоплодной беременности, как ФФТС, ТАПС и сЗРП, имеют схожие эхографические проявления, но различный перинатальный прогноз и требуют дифференцированной тактики. Антенатальный мониторинг, включающий фетометрический, амниометрический, доплерографический аспекты, сравнение размеров мочевых пузырей и сердец близнецов, а также особенностей их пуповин, позволяет прогнозировать степень перинатального риска МХ многоплодной беременности.

Ключевые слова: многоплодная беременность, ультразвуковой мониторинг, доплерография, перинатальный результат.

Введение

Популяционная частота монохориального (МХ) многоплодия возрастает в последние годы [8]. Монохориальное многоплодие является фактором риска акушерских и перинатальных осложнений [1,2]. Ультразвуковой (УЗ) мониторинг многоплодной беременности позволяет диагностировать ее осложнения, которые сопровождаются возрастанием степени перинатального риска [9,15].

Существует ряд специфических осложнений МХ многоплодия: фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), острая межблизнецовая трансфузия (ОМТ), последовательность анемии-полицитемии близнецов (twin anemia-polycythemia sequence, ТАПС), селективная задержка роста одного из плодов (сЗРП) [3,22] и др. Внутриматочная смерть одного из близнецов и многоплодие с числом плодов 2+ с монохориальностью также являются факторами высокого перинатального риска.

Фетальный трансфузионный синдром — тяжелое осложнение многоплодной МХ беременности с неравноценным кровоснабжением плодов вследствие хронического шунтирования крови через сосудистые анастомозы в общей плаценте. Некорригированное течение синдрома сопровождается перинатальной смертностью и заболеваемостью на уровне 56–100% [9,15]. Тяжелые формы ФФТС развиваются при МХ беременности в 10–15% случаев [3,22]. Наличие внутриплацентарных васкулярных аномалий между близнецами приводит к формированию гемодинамических отношений «плод—донор—плод—реципиент»: у *донора* развивается гиповолемия и анемия, а также олигогидрамнион на фоне задержки роста, у *реципиента* — гиперволемия и полицитемия. Увеличение

почечного кровотока реципиента приводит к полигидрамниону — фактору повышенного риска индукции преждевременных родов. Циркуляторный дисбаланс ведет к гемодинамической декомпенсации большего плода, что сопровождается развитием его застойной сердечной недостаточности [17]. Клинически в течении ФФТС различают пять стадий. Основными критериями, на основании которых дифференцируется стадия синдрома, являются УЗ-изменения, проявляющиеся в определенной последовательности: *I стадия* — поли- и олигогидрамнион плодов; *II стадия* — отсутствие визуализации мочевого пузыря плода-донора; *III стадия* — патологические доплерограммы; *IV стадия* — водянка плода (плодов); *V стадия* — внутриутробная гибель плода (плодов) [16]. При естественном течении тяжелого хронического ФФТС перинатальный риск высок для реципиента и крайне высок для донора.

Последовательность анемии-полицитемии близнецов — атипическая форма хронической фето-фетальной трансфузии [12]. Проявляется выраженным различием уровней гемоглобина и гематокрита близнецов с развитием у них хронической анемии и полицитемии, без формирования признака маловодие-многоводие [10,22]. Перинатальные осложнения связаны с преждевременными родами и с метаболическими расстройствами у близнецов, прогноз для плодов и новорожденных при этом состоянии более благоприятный, чем при ФФТС [12].

Острая межблизнецовая трансфузия — циркуляторный дисбаланс, развивающийся на фоне предшествующего благополучия в позднем периоде II–III триместра либо в родах. У одного из близнецов наблюдается полицитемическая гиперволемия, у второго — гиповолемия, анемия. Прогноз

для плодов и новорожденных может быть более благоприятным, чем при хроническом варианте ФФТС [4,15,25].

Селективная задержка роста одного из плодов (дискордантный рост монозиготных близнецов) характеризуется отставанием роста одного из плодов. При этом патогенез нарушений связан с проявлениями плацентарной дисфункции, неравномерным распределением сосудов единственной плаценты между близнецами, оболочечным ходом пуповинных сосудов либо функциональной патологией плода [22]. Это осложнение МХ многоплодия связано с риском неблагоприятного исхода: перинатальная смертность в таких случаях достигает 10% [1,22]. Дискордантность роста плодов определяется как разница рассчитанного веса плодов более 20–25% [13]. Наиболее опасным осложнением патологии является антенатальная гибель меньшего близнеца [4,25]. В соответствии с моделями доплеровских изменений артерии пуповины (АП) меньшего плода классифицируют три типа сЗРП: *тип I* — нормальный доплер АП; *тип II* — постоянный нулевой диастолический кровоток (ПНДК) АП или постоянный реверсный диастолический кровоток (ПРДК) АП; *тип III* — интермиттирующий нулевой диастолический кровоток (ИНДК) АП [18,19]. Случаи I типа, как правило, имеют доброкачественное течение, хорошие перинатальные результаты и частоту внутриматочной смертности 2–4% [5,24]. Принятая тактика в таких случаях выжидательная, цель антенатального мониторинга — исключение прогрессирования доплеровских нарушений и превращения модели во II тип [18,19]. По мнению экспертов, критерием скорого ухудшения состояния плода является высокорезистентный кровоток в венозном протоке (ВП) плода [5]. Перинатальная смертность и тяжелая заболеваемость имеется в 15–30% случаев II типа [5,24]. При III типе сЗРП большинство беременностей прогрессируют до 32 недель без венозных гемодинамических нарушений, в то же время в 15% случаев происходит неожиданная гибель плода при нормальных результатах венозных и биофизических мониторингов. Таким образом, ведение беременности и выработка тактики при III типе сЗРП является сложной задачей, цель мониторинга — определение степени дискордантности и признаков ухудшения состояния меньшего плода [18,19].

К специфическим аномалиям *моноамниотической многоплодной беременности*, ассоциированным с перинатальным риском, относят коллизию пуповин, межплодовые трансфузии, дискордантные структурные аномалии плодов, а также сЗРП. Совокупные частоты коллизий пуповин и перинатальной смертности, по данным современной литературы, составляют при моноамниотическом многоплодии 74% и 21% соответственно [15,22].

Внутриматочная смерть одного из близнецов — редкое и серьезное осложнение многоплодия, которое наблюдается в 6,2% случаев многоплодных беременностей [21]. Недавние исследования показали увеличение риска перинатальной смертности выжившего плода до 16,5% и риска неврологических осложнений до 18% [14], риск связан с повреждением головного мозга плода продуктами распада замершего близнеца (*синдром эмболизации выжившего близнеца*) [10]. В настоящее время не существует эффективной терапевтической стратегии для таких случаев [22]. Согласно современным рекомендациям, тактика в таких случаях выжидательная с мониторингом, включающим эхографические исследования головного мозга выжившего плода. Дихориальная беременность при внутриматочной смерти одного из близнецов может пролонгироваться до срока родов, МХ — до 34–36 недель [20].

Беременность с числом плодов 2+ — это фактор высокого перинатального риска [6]. При трехплодии в 85% имеется трихориальная триамниотическая тройня, в 10% — дихориальная триамниотическая тройня, в 5% — МХ триамниотическая тройня [11]. Очевидно, что монохориальность при трехплодии определяет степень риска, а также акушерскую и перинатальную тактику. Частота неонатальных осложнений при трехплодии в восемь раз выше, чем при двойнях и одноплодных беременностях [23]. Антенатальное наблюдение за многоплодными беременностями с числом плодов 2+ основывается на своевременном определении хориальности и амниальности, а также на диагностике плацентарных нарушений и ЗРП.

Таким образом, УЗ-методы исследования являются приоритетными и информативными для определения патологических состояний многоплодия. В то же время сегодня отсутствуют доказательства для конкретных алгоритмов эхографических мониторингов многоплодных беременностей, рекомендации в этой связи имеют эмпирический характер и основываются на мнениях экспертов [7,13]. В условиях отсутствия убедительной доказательной базы для строгих рекомендаций по антенатальному наблюдению и эхографическим мониторингам многоплодной беременности требуются дальнейшие исследования в этой области [7].

При наличии факторов высокого перинатального риска беременная должна быть направлена в перинатальный центр. Таким образом, адекватная диагностика аномалий и определение степени перинатального риска — основа пренатального консультирования и прогнозирования перинатального результата при МХ многоплодии.

Цель исследования — изучение дифференциальных особенностей эхографических мониторингов и перинатальных результатов при различных специфических осложнениях МХ многоплодия.

Материалы и методы

Дизайн — проспективное когортное наблюдательное одноцентровое исследование. Эхографически были обследованы 246 женщин с многоплодной беременностью, из них 134 с мультихориальным типом многоплодия (126 двоен, 8 троен, 276 плодов) и 112 с МХ типом многоплодия (101 двойня, 10 троен, 1 четверня, 236 плодов). Из 112 МХ беременностей встречались следующие варианты: 101 беременность (202 плода) — МХ двойни, из них — 10 — (20 плодов) — моноамниотические МХ двойни; 10 троен с МХ (30 плодов), из них 8 — дихориальные триамниотические, 2 — МХ триамниотические; 1 — четырехплодная беременность с МХ (трихориальная триамниотическая четверня).

У 73/112 пациенток (65%), которым проводились эхографические мониторинги в связи с МХ многоплодной беременностью, имели место разнообразные эхографические особенности либо последовательности эхографических изменений: ФФТС — 15 случаев (13 двоен, 2 тройни, всего 32 плода), из них 9 (8 двоен, 1 тройня, 19 плодов) имели хронический некорректируемый ФФТС (от проведения коррекции патологии пациентки отказались по различным причинам), 6 (5 двоен, 1 тройня, 13 плодов) находились под наблюдением до и после фетоскопической коррекции ФФТС; ОМТ — 3 случая (2 двойни, 1 тройня, 7 плодов); последовательность TAPS — 1 случай (2 плода); сЗРП — 28 случаев (26 двоен, 2 тройни, 58 плодов); после гибели одного из монозиготных близнецов мониторировано 7 беременностей (6 двоен, 1 тройня, всего 15 плодов, из них 7 плодов, замерших внутриутробно); после гибели одного из dizиготных близнецов мониторировано 8 женщин (16 плодов).

Таблица 1
Внеплацентарные пуповинные особенности и аномалии при ФФТС (15 случаев, 32 плода)

Внеплацентарные пуповинные особенности и аномалии	N
Различная толщина пуповин близнецов за счет гипоплазии пуповинных сосудов меньшего плода, а также его гиповолемии	8
Аномальное количество сосудов	6
Децентрированное (краевое) отхождение пуповинных сосудов от плаценты	9
Оболочечный ход сосудов пуповины	4
Внеплацентарные межпуповинные анастомозы	4
Множественно перекрученная, чрезмерно извитая пуповина большего плода	5
Отсутствие спирального хода сосудов пуповины меньшего плода	5
Киста пуповины	2

Таблица 2
Клинические и эхографические особенности при корригированном течении ФФТС после фетоскопической фотокоагуляции внутриплацентарных межплодовых анастомозов (6 случаев, 13 плодов)

Эхографические и клинические особенности	Число плодов
Транзиторная гипертрофия миокарда плода	2
Транзиторная сосудистая кальцификация главных артерий плода	2
Обструктивная дилатация кишечника плода	1
МГСП	10
Гиперплазия плаценты	3
Интраамниальное кровоизлияние	1
ИНДК АП	3
Преждевременные роды	13

Исследования до рождения включали фетометрию и расчет веса плода по Nadlock, оценку степени кальциноза плаценты по Granun, индекса амниотической жидкости (amniotic fluid index, AFI) по Moore. Проводилась доплерометрия АП, фетальной средней мозговой артерии (СМА) с измерением пиковой систолической скорости (ПСС) и ВП плода. Изученные постнатальные результаты классифицировались следующим образом: неблагоприятный общий постнатальный результат (ОПР) – перинатальная или младенческая смерть; неблагоприятный клинический постнатальный результат (КПР) – тяжелая неонатальная заболеваемость, неонатальные оперативные вмешательства, тяжелая персистирующая постнатальная заболеваемость. УЗ-исследования и архивирование УЗ-имиджей выполнялись на аппаратах Voluson 730 pro (GE, США) и Philips HD 11 (Германия). Исследования выполнялись в отделении УЗ-диагностики КУЗО Областная больница «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», в структуре которого до 2012 г. функционировали отделения патологии беременных и родильное отделение, а с 2012 г. – Региональный перинатальный центр. Интервалы между ультразвуковыми исследованиями были различными, от 1 до 7 дней, в зависимости от характера выявленных изменений. Был проведен сравнительный анализ перинатальных результатов всех изученных случаев. Применялись методы описательной статистики, операционные характеристики эхографических критериев рассчитывались методом логистической регрессии при помощи четырехпольных таблиц и соответствующих формул с определением коэффициентов отношения шансов (OR) и отношения рисков (RR) при доверительном интервале (confidence interval, CI) 95%.

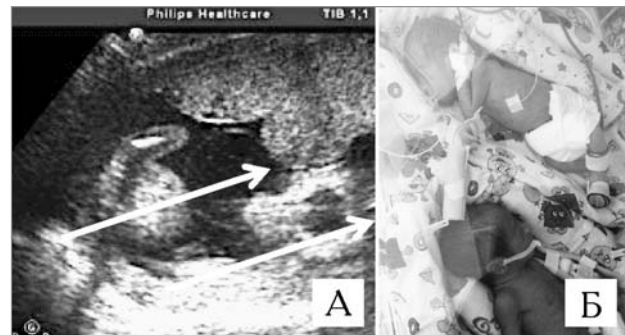


Рис. 1. Двуплодная беременность 26 недель, последовательность TAPS. А. Антенатальная эхограмма, различия толщины плацентарных порций плодов (стрелки). Б. Фото новорожденных монозиготных близнецов в палате интенсивной терапии, 2-е сутки жизни, гестационный возраст 31 неделя, дискордантность окраски кожных покровов и гематологических показателей до 74%, дискордантность антропометрических показателей до 27%

Результаты исследования и их обсуждение

При естественном течении хронического прогрессирующего ФФТС для всех плодов были характерны внеплацентарные особенности пуповин в различных комбинациях (табл. 1).

После фетоскопического лечения ФФТС наиболее часто встречались маловесные для гестационного срока плоды (МГСП) (10/13 плодов), при этом у 3/13 плодов регистрировались доплерографические изменения по типу ИНДК АП (табл. 2). В исходе всех случаев имелись преждевременные роды.

При УЗ-мониторинге двуплодной МХ беременности с последовательностью TAPS дискордантность близнецов сохранялась на протяжении всей беременности с разницей рассчитанного веса плодов до 27%. С 24 недель обнаруживалась разница толщины плацентарных порций плодов: 55 мм – у реципиента и 28 мм – у донора (рис. 1).

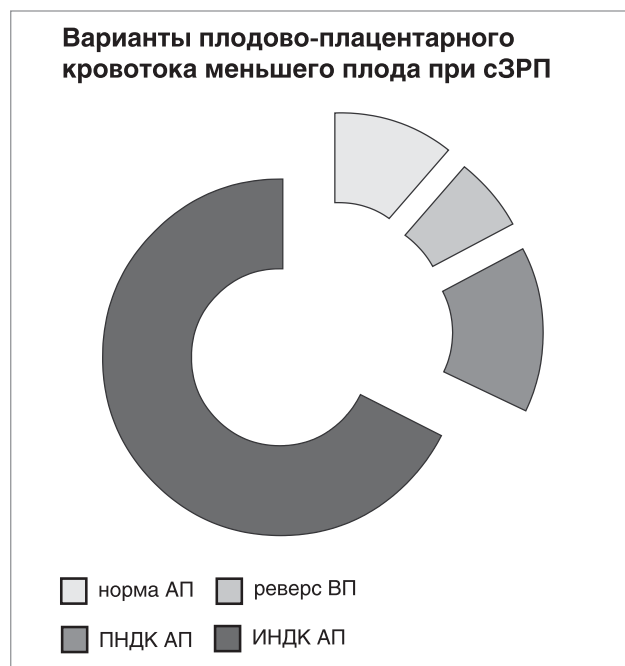


Рис. 2. Допплерографические варианты плодово-плацентарного кровотока при сЗРП одного из монозиготных близнецов, 58 плодов

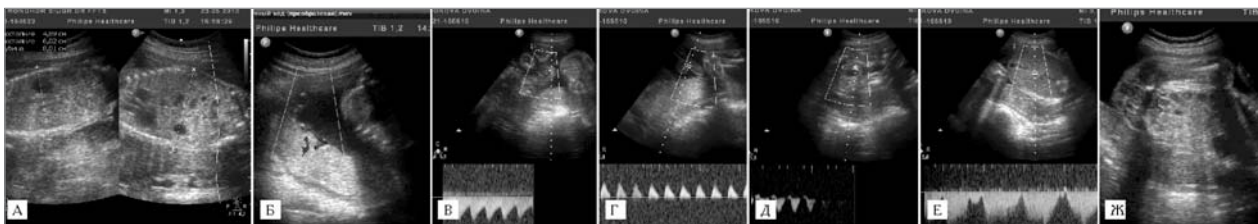


Рис. 3. Особенности антенатальных мониторингов при сЗРП на фоне оболочечного хода сосудов меньшего плода, МХ беременности 28–29 недель. **А.** Дискордантность размеров животов плодов 20%. **Б.** Оболочечный ход сосудов пуповины меньшего плода. **В.** Нормальный доплер АП большого плода. **Г, Д.** ПНДК и ПРДК в интра- и экстраабдоминальных участках пуповинных сосудов меньшего плода. **Е.** Реверс ВП меньшего плода. **Ж.** Дистресс-ассоциированная дилатация кишечника плода с сЗРП. Поснатальный катамнез: метаболический ацидоз при рождении, персистирующие неонатальные и постнатальные осложнения, поздняя неонатальная смерть.

Таблица 3
Дифференциально-диагностические особенности антенатальных эхографических мониторингов при различных специфических аномалиях МХ многоплодия

Вариант патологии многоплодной МХ беременности	УЗ- и доплерографические признаки
Хронический ФТС	<p>Манифестация с начала II триместра</p> <p>На всех этапах:</p> <ul style="list-style-type: none"> — наличие внеплацентарных пуповинных особенностей и аномалий <p>I стадия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — симптом «загибов» («складок») амниотических мембран с 14–17 недель при сохранении жидкости в амниотической полости реципиента; — дискордантный рост плодов: отсутствие роста плода-донора с 20–25 недель, рост плода-реципиента соответствует гестационной норме; — дискордантность рассчитанного веса плодов более 15–25%. <p>II стадия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — отсутствие почечного кровотока и визуализации мочевого пузыря плода-донора; — признак «кокона» («подвешенного» или «приклеенного» плода); <p>III стадия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — продолжительная, до 2,6+0,5 недель, регистрация ПНДК и ПРДК в АП донора; — сохранение нормального кровотока АП реципиента до терминального периода гестации; — повышение резистентности ВП реципиента; — кардиомегалия, гипертрофическая миокардиопатия реципиента. <p>IV стадия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — застойная сердечная недостаточность (отек) реципиента либо обоих плодов; <p>V стадия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — отсутствие регистрации сердечной деятельности одного либо одновременно обоих плодов
Острая межблизнецовая трансфузия	<ul style="list-style-type: none"> — манифестация в конце II либо начале III триместра беременности; — рост плодов симметричный, соответствующий гестационным параметрам; — острое многоводие; — асимметрия объема амниотических полостей возможна за счет преждевременного отхождения околоплодных вод первого плода; — почечный кровоток сохранен, мочевые пузыри обоих плодов визуализируются; — нормальный артериальный и венозный доплер; — отсутствие специфических предикторов, постнатальная диагностика
Селективная задержка роста одного из монозиготных близнецов	<ul style="list-style-type: none"> — дискордантный рост близнецов с середины II триместра; — дискордантность рассчитанного веса плодов до 25%; — асимметрия амниотических объемов; — почечный кровоток сохранен, мочевые пузыри обоих плодов визуализируются; — различные типы кровотока АП одного либо обоих плодов (нормальный, ИНДК АП, ПНДК или ПРДК АП); — реверсный кровоток ВП меньшего плода при декомпенсации
TAPS	<ul style="list-style-type: none"> — фетометрическая дискордантность до 30%; — мочевые пузыри обоих плодов визуализируются; — нормальные артериальные и венозные доплерограммы большего плода; — ИНДК АП меньшего плода; — дискордантность толщины плацентарных порций плодов; — дискордантные значения пиковой систолической скорости СМА близнецов

Клинико-эхографические особенности монохориальных беременностей при многоплодии 2+ (11 беременностей, 34 плода)

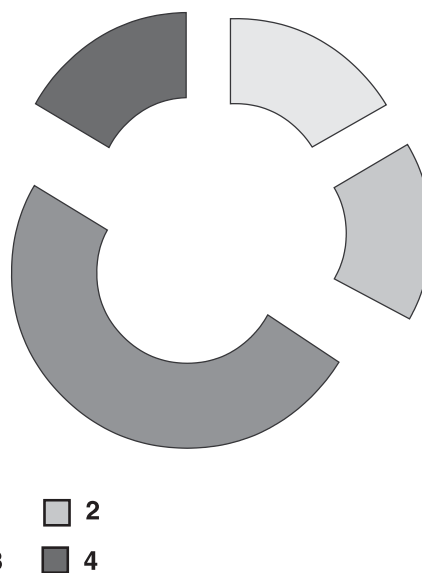


Рис. 4. Удельный вес различных клинико-эхографических особенностей при многоплодной беременности с монохориальностью и числом плодов 2+ (11 беременностей, 34 плода): 1 — ФТС (1); 2 — ОМТ (1); 3 — сЗРП (3); 4 — антенатальная гибель одного из монозиготных близнецов (1)

Острая межблизнецовая трансфузия во всех изученных нами случаях была диагностирована постнатально на основании дискордантности гематологических показателей новорожденных.

При сЗРП доплерографически выявлялись различные варианты плодово-плацентарного кровотока меньшего плода (рис. 2). В 20/28 случаях имел место оболочечный ход пуповинных сосудов меньшего плода. На серии эхограмм (рис.3) — пример эхографических и доплеровских изменений при мониторинге плода с сЗРП на фоне оболочечного хода сосудов меньшего плода.

Таблица 3 содержит данные об УЗ- и доплерографических признаках, характерных для различных специфических аномалий МХ многоплодия.

Диаграмма на рис. 4 отображает частоту различных клинико-эхографических особенностей при многоплодии

Таблица 4

Особенности эхографических и доплерографических мониторингов после гибели одного из плодов при многоплодной беременности (15 беременностей, 31 плод, из них 15 плодов, замерших внутриутробно)

Эхографические особенности	Монохориальное многоплодие, 7 беременностей, 15 плодов (8 выживших, 7 замерших)	Дихориальное многоплодие, 16 плодов (8 выживших, 8 замерших)
Гестационный срок на момент внутриутробной гибели одного из близнецов	24,3±2,5 нед. (22,2–28,5 нед.)	20,4±2,6 нед. (17,1–25,4 нед.)
Оболочечный ход сосудов пуповины замершего плода	3/7	1/8
Дискордантность толщины и структуры плацент (плацентарных порций) близнецов более 25%	4/7	4/16
Подкожный лимфатический отек плода	1/8	—
Нарушение кровотока АП	4/8	2/8
Нарушение кровотока ВП	2/8	1/8
Гемодинамические изменения СМА выжившего близнеца	2/8	—
Эхографические изменения головного мозга выжившего близнеца	2/8	—
Дискордантность количества либо экзогенности околоплодных вод	3/8	2/8

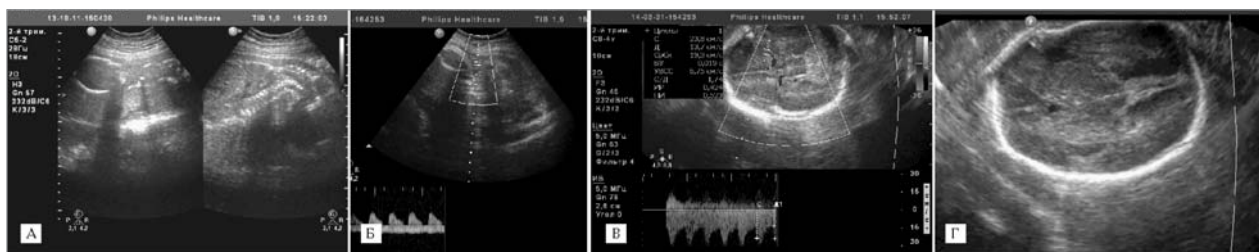


Рис. 5. Эхографический мониторинг случая внутриутробной гибели одного из МХ близнецов, антенатальный дистресс и синдром эмболизации выжившего близнеца. **А.** Гибель одного из близнецов, антенатальный дистресс второго плода. **Б.** ПНДК АП второго плода. **В.** Вазодилатация СМА, усиление мозгового кровотока второго плода. **Г.** Дистресс-ассоциированные церебральные изменения (уплощение теменных костей за счет кортикального отека и некроза). В катмнезе неблагоприятный ОПР, внутриутробная смерть второго плода через 2,4 недели после смерти первого.

с числом плодов 2+ с монохориальностью. При МХ многоплодии 2+ клиничко-эхографические особенности и последовательности эхографических изменений встречались в 7/11 случаях (63,6%), сЗРП и межплодовые трансфузии в этой серии встречались практически с одинаковой частотой (2 и 3 случая соответственно).

Особенности эхографических мониторингов после гибели одного из плодов при многоплодной МХ и дихориальной беременности представлены в табл. 4.

В нашей серии внутриутробная гибель одного из близнецов при МХ многоплодии происходила в среднем на 4,1 недели позже, чем при ДХ варианте многоплодия. Эхографические признаки синдрома эмболизации выжившего близнеца в виде церебральных изменений выжившего плода имелись в 2/7 случаев при МХ двойнях (рис. 5).

В табл. 5 приведены данные о частоте регистрации эхографических и доплерографических особенностей при различных вариантах специфических осложнений МХ многоплодной беременности.

Наибольшее число эхографических и доплерографических признаков-предикторов было зарегистрировано при прогрессирующем некорригированном ФФТС (в среднем 3,4 на каждого мониторируемого плода), а также при TAPS и сЗРП (в среднем 2,0 и 1,8 на каждого плода), наименьшее (0,42) — при ОМТ (диаграмма на рис. 6).

Трудно интерпретируемые результаты доплерографии АП в виде ИНДК встречались в нашей серии у 28/148 плодов (18,9%) при различных вариантах аномального

течения МХ многоплодия: при ФФТС после коррекции, при ОМТ, TAPS и сЗРП, а также при внутриматочной гибели одного из МХ близнецов.

Неблагоприятные ОПР и КПР наблюдались в катмнезе 14/28, или 50% плодов, имевших ИНДК АП. Чувствительность и диагностическая точность ИНДК АП в предикции неблагоприятных ОПР и КПР при МХ многоплодии была весьма низкой (25% и 62% соответственно) при специфичности 84%. Показатели OR и RR (1,88; 1,64–2,09 при CI 95% и 1,42; 1,25–1,63 при CI 95% соответственно) характеризовали ИНДК АП как показатель с умеренно повышенным риском неблагоприятного постнатального результата при многоплодии. При таком типе нарушения кровотока состояние плода оставалось компенсированным до 10 недель с момента его регистрации. То есть наличие ПНДК АП или ПРДК АП при сЗРП не является надежным предиктором скорого ухудшения состояния плода, его метаболического ацидоза или немедленной антенатальной гибели. В табл. 6 приведены данные о перинатальных результатах при различных вариантах специфических осложнений МХ многоплодной беременности. Сравнительные результаты перинатальных и постнатальных исходов при различных специфических аномалиях многоплодия иллюстрированы диаграммой на рис. 7. Все описанные варианты аномалий МХ многоплодия имели высокую частоту преждевременных родов, что само по себе, как известно, является фактором высокого перинатального риска.

Таблица 5

Частота регистрации эхографических и доплерографических особенностей при различных вариантах специфических осложнений МХ многоплодной беременности: результаты мониторингов 65 беременностей, 148 плодов (N — число беременностей, n — число плодов)

Эхографические и доплерографические признаки	ФФТС без коррекции (N=9, n=19)	ФФТС после коррекции (N=6, n=13)	ОМТ (N=3, n=7)	TAPS (N=1, n=2)	сЗРП (N=28, n=59)	Тройня с МХ (N=10, n=30)	Четверня с МХ (N=1, n=4)	Внутриматочная смерть одного из МХ плодов (N=7, n=15, выживших плодов 8)
Внеплатарные пуповинные особенности и аномалии (кроме оболочечного хода сосудов)	12/19	5/19	—	—	—	1/10	—	1/15
Оболочечный ход сосудов пуповины	4/19	—	2/7	—	20/28	2/30	—	3/7
Дискордантность рассчитанного веса плодов 15–25%	—	3/6	—	—	28/28	2/10	1/1	—
Дискордантность рассчитанного веса плодов более 25%	9/9	—	—	1/1	—	—	—	7/7
Дискордантность размеров плацентарных порций близнецов более 25%	—	1/6	—	1/1	3/28	1/10	—	4/7
Дискордантность объемов АЖ более 25%	9/9	2/6	—	—	18/28	6/10	1/1	3/8
Гипертрофическая либо дилатационная кардиопатия плода	9/9	2/6	—	—	4/28	—	—	2/8
Дискордантность значений ПСС СМА близнецов более 25%	3/9	—	—	1/1	—	—	—	—
Нормальный доплер АП	—	10/13	6/7	—	3/28	20/30	4/4	4/8
Реверс ВП	—	—	—	—	2/28	4/30	—	1/8
ИНДК АП	—	3/13	1/7	1/1	19/28	3/30	—	1/8
ПНДК АП, ПРДК АП	9/9	—	—	—	4/28	3/30	—	2/8
ВРК ВП	9/9	—	—	—	2/28	3/30	—	2/8

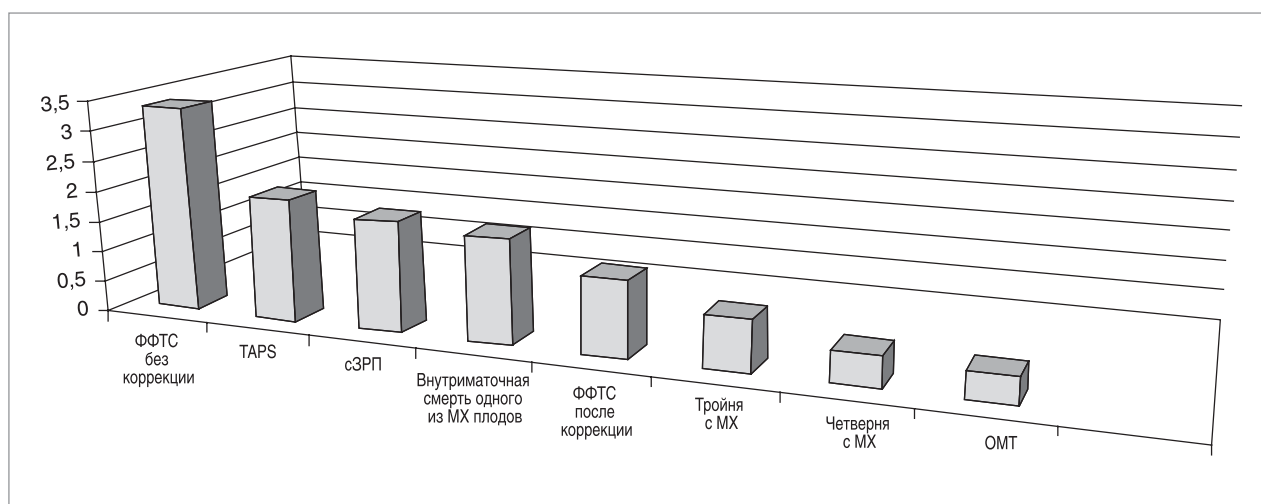


Рис. 6. Частота регистрации эхографических и доплерографических особенностей при различных вариантах специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности (число эхографических изменений в расчете на каждого плода) по результату мониторингов 65 беременностей, 148 плодов

Таблица 6

Перинатальные результаты при различных вариантах специфических осложнений МХ многоплодной беременности (65 беременностей, 148 плодов) (N — число беременностей, n — число плодов)

Перинатальные результаты	ФФТС без коррекции (N=9, n=19)	ФФТС после коррекции (N=6, n=13)	ОМТ (N=3, n=7)	TAPS (N=1, n=2)	сЗРП (N=28, n=59)	Тройня с МХ (N=10, n=30)	Четверня с МХ (N=1, n=4)	маточная смерть одного из МХ плодов (N=7, n=15, выживших плодов 8)
Аntenатальная гибель обоих (всех) близнецов	4/9 8/19	—	—	—	1/28 2/59	—	—	2/7 4/15 2/8
Аntenатальная гибель одного из двойни (тройни), преждевременное рождение второго (и/или третьего) живого близнеца (близнецов)	2/9 2/19 3/19	2/6 2/13 3/13	—	—	6/28 6/59 6/59	1/10 1/30 2/30	—	6/8
Анте/интранатальная гибель одного из двойни, неонатальная смерть второго (и/или третьего) плода	3/9 3/19 3/19	1/6 1/13 1/13	—	—	1/28 1/59 1/59	—	—	2/8
Преждевременное рождение двух (трех) живых близнецов	—	3/6 6/13	5/7	2/2	10/28 23/59	9/10 27/30	1/1 4/4	—
Неонатальная смерть одного плода, второй (третий) выживший близнец (близнецы)	—	—	—	—	1/28 1/59	1/10 1/30	—	—
Неонатальная смерть двух или более плодов	—	—	—	—	—	1/10 3/30	1/1 4/4	—
Перинатальная смертность (неблагоприятные ОПР)	16/19	4/13	—	—	10/59	5/30	4/4	4/8
Срочное рождение двух живых близнецов	—	—	2/7	—	10/28 20/59	—	—	—
Число живорожденных плодов	6/19	10/13	7/7	2/2	50/59	29/30	4/4	6/8
Число выживших новорожденных	3/19	9/13	7/7	2/2	49/59	25/29	0/4	4/6
У рожденных живыми Апгар 0–4, метаболический ацидоз, неонатальная реанимация и/или интенсивная терапия	6/6	4/10	2/7	1/2	20/50	9/29	4/4	2/8
Тяжелая персистирующая постнатальная заболеваемость (неблагоприятные КПР) у выживших	1/3	2/9	—	—	5/49	3/29	—	2/8

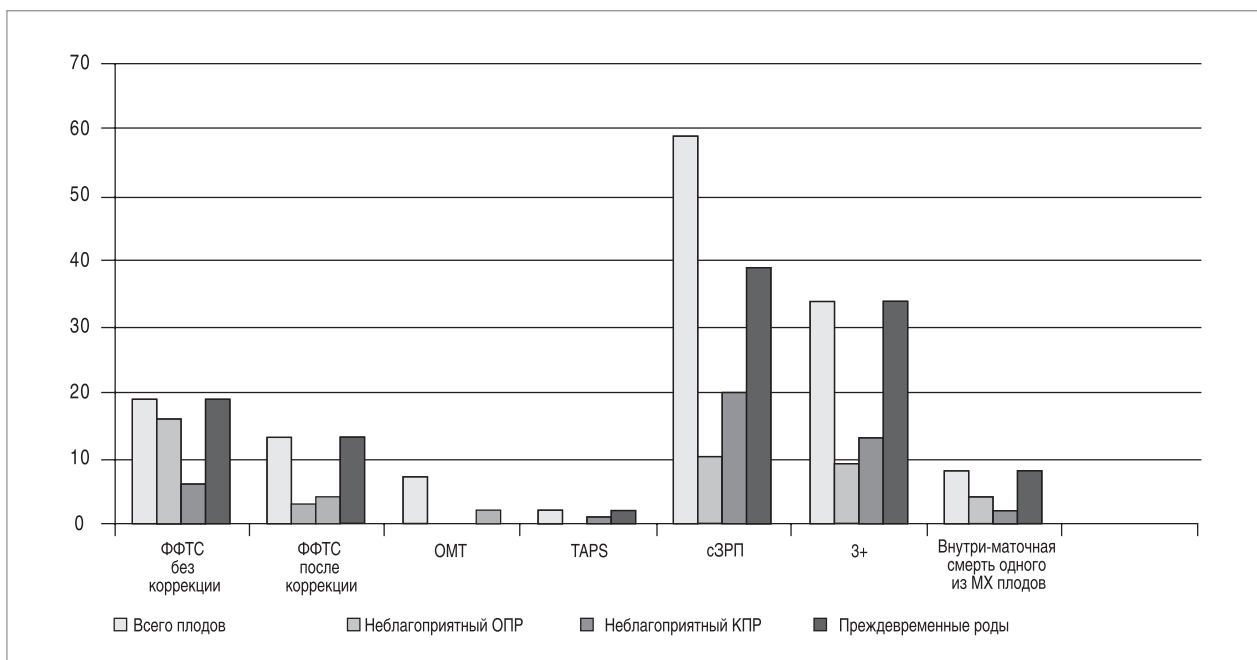


Рис.7. Сравнительные результаты перинатальных и постнатальных исходов при различных специфических аномалиях многоплодия (148 плодов)

Выводы

Наиболее неблагоприятными общими и клинически перинатальными и постнатальными результатами сопровождался некорректированный ФФТС, наиболее неблагоприятные КПР имели МХ плоды при сЗРП. ОМТ не имела каких-либо специфических антенатальных предикторов. Изменения плодово-плацентарной гемодинамики по типу ИНДК АП при МХ многоплодии являются трудно интерпретируемыми и сопровождаются умеренно повышенным риском неблагоприятных ОПР и КПР (OR 1,88; 1,64–2,09 при CI 95%), в связи с чем вырабатывать акушерскую и перинатальную тактику при подобном гемодинамическом варианте плодово-плацентарного кровотока крайне сложно.

мики по типу ИНДК АП при МХ многоплодии являются трудно интерпретируемыми и сопровождаются умеренно повышенным риском неблагоприятных ОПР и КПР (OR 1,88; 1,64–2,09 при CI 95%), в связи с чем вырабатывать акушерскую и перинатальную тактику при подобном гемодинамическом варианте плодово-плацентарного кровотока крайне сложно.

Некоторые специфические осложнения МХ многоплодной беременности (такие как ФФТС, ТАПС и сЗРП) имеют схожие эхографические проявления, но различный перинатальный прогноз и требуют дифференцированной тактики. Антенатальный мониторинг, включающий фетометрический, амниометрический и доплерометрический аспекты, сравнение размеров мочевых пузырей и сердец близнецов, а также особенностей их пуповин, позволяет прогнозировать степень перинатального риска МХ многоплодной беременности.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая лимитированные возможности одноцентрового исследования, можно считать необходимыми дальнейшие исследования различных вариантов патологического течения многоплодной беременности с целью определения перинатального риска для близнецов. Разработка шкалы перинатального риска, основанной на эхографических критериях состояния плода, могла бы способствовать улучшению «взаимопонимания» разных специалистов, работающих в общем перинатальном пространстве, — акушеров, радиологов и неонатологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Некрасова Е. С. Многоплодная беременность / Е. С. Некрасова. — Москва : Реальное время, 2009. — 144 с.
2. Некрасова Е. С. Особенности протокола ультразвукового исследования при беременности монохориальной двойней / Е. С. Некрасова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011. — № 2. — С. 63.
3. Пренатальная ультразвуковая диагностика редких аномалий при многоплодной беременности / Жадан И. А., Бабаджанян Е. Н., Ромадина О. В., Яковенко Е. А. // Клінічна генетика і перинатальна діагностика. — 2013. — № 1 (2). — С. 163—165.
4. Сафонова И. Н. Ультразвуковые и доплерографические критерии диагностики вариантов фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста одного из монозиготных близнецов / И. Н. Сафонова, И. С. Лукьянова // SonoAce Ultrasound. — 2012. — № 24. — С. 28—35.
5. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin / Gratacos E., Lewi L., Munoz B. [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2007. — Vol. 30. — P. 28—34.
6. ACR Appropriateness Criteria® Multiple gestations / DeJesus Allison S. O., Javitt M. C., Andereotti R. F. [et al.] // Ultrasound Q. — 2012. — Vol. 28 (2). — P. 149—55.
7. Bricker L. Optimal antenatal care for twin and triplet pregnancy: the evidence base / L. Bricker // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2014. — Vol. 28 (2). — P. 305—17.
8. Callen P.W. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology / P.W. Callen. — Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2011. — 1180 p.
9. Classification of discordant fetal growth may contribute to risk stratification in monochorionic twin pregnancies / Van Gemert M. J. C., Vandembussche F. P. H. A., Schaap A. H. P. [et al.] // Ultrasound. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 16. — P. 237—244.
10. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence / Lopriore E., Slaghekke F., Oepkes D. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 203 (1). — P. 54.
11. Fetal complications and early neonatal outcomes on 147 triplets / Duyos M., De la Calle M., Revello R. [et al.] // Ginecol. Obstet. Mex. — 2013. — Vol. 81 (2). — P. 86—91.
12. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification / Lewi L., Gucciardo L., Van Mieghem T. [et al.] // Fetal Diagn Ther. — 2010. — Vol. 27. — P. 121—133.
13. Morin L. Ultrasound in twin pregnancies / L. Morin, K. Lim // J. Ultrasound Obstet. Gynecol. Can. — 2011. — Vol. 33 (6). — P. 643—56.
14. Perinatal outcome and neurological follow-up of the co-twins in twin pregnancies complicated by single intrauterine death / Fichera A., Zambolo C., Accorsi P. [et al.] // Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol. 147 (1). — P. 37—40.
15. Problem-based obstetric ultrasound / Thilaganathan B., Sairam S., Papageorgiou A. T., Bhide A. — UK : Informa, 2007. — P. 117—120.
16. Quintero R. A. The cocoon sign: a potential sonographic pitfall in the diagnosis of twin-twin transfusion syndrome / R. A. Quintero, R. H. Chmait // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 23. — P. 38—41.
17. Robyr R. Management of fetofetal transfusion syndrome / R. Robyr, E. Quarello, Y. Ville // Prenat. Diagn. — 2005. — Vol. 25 (9). — P. 786—795.
18. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies / Valsky D., Eixarch E., Martinez J., Gratacos E // Prenat Diagn. — 2010. — Vol. 30. — P. 719—726.
19. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas / Valsky D., Eixarch E., Martinez J. [et al.] // Semin Fetal Neonatal Med. — 2010. — Vol. 15. — P. 342—348.
20. Shek N. W. Single-twin demise: Pregnancy outcome / N. W. Shek, S. C. Hilman, M. D. Kilby // Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol. — 2014. — Vol. 28 (2). — P. 249—63.
21. Single twin demise: consequence for survivors / Hillman S. C., Morris R. K., Kilby M. D. // Semin Fetal Neonatal Med. — 2010. — Vol. 15. — P. 319—326.
22. Steenhaut P. and Hubinont C. (2012). Perinatal Mortality in Multiple Pregnancy, Perinatal Mortality, Dr. Oliver Ezechi (Ed.): InTech, 2012. 148 p. [Electronic resource]. — URL. — <http://www.cdn.intechopen.com>.
23. The effect of high risk pregnancy on duration of neonatal stay in neonatal intensive care unit / Afrasiabi N., Mohagheghi P., Kalani M., Mohades G. // Iran J. Pediatr. 2014. — Vol. 24 (4). — P. 423—8.
24. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction / Ishii K., Murakoshi T., Hayashi S. [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2011. — Vol. 37. — P. 22—26.
25. Variants of twin-to twin transfusions and selective intrauterine growth restriction of one of monochorionic twins: antenatal signs and postnatal outcomes (11 cases series) / Safonova I., Abdullaev R., Lukjanova I., Safonov R. // 13th World Congress in Fetal Medicine, Nice 2014 / available on file://Volumes/13th%20WCFM%20abstra/abstracts/80.pdf

Особенности антенатальных эхографических мониторингов та перинатальных результатов при специфических аномалиях монохориальной многоплодной беременности**І.М. Сафонова**

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Мета дослідження — вивчення диференціальних особливостей ехографічних моніторингов та перинатальних результатів при різних специфічних ускладненнях монохориальної (МХ) багатоплідної вагітності. Дизайн - проспективне когортне обсерваційне одноцентрове дослідження.**Пацієнти і методи.** Ехографічно були обстежені 246 жінок із багатоплідною вагітністю, з них 134 з мультихориальним і 112 з МХ типом багатоплідної вагітності. З 112 МХ вагітностей зустрічалися наступні варіанти: 101 вагітність — МХ двійні; 10 трійнят з монохориальністю; 1 трихориальна чотирихоріодна вагітність. Вивчені постнатальні результати були класифіковані наступним чином: несприятливий загальний постнатальний результат (ЗПР) — перинатальна або малюкова смерть; несприятливий клінічний постнатальний результат (КПР) — важка або персистуюча постнатальна захворюваність.**Результати.** У 73/112 пацієток (65%) з МХ вагітністю спостерігалися ехографічні особливості та послідовності ехографічних змін: фето-фетальний трансфузійний синдром (ФФТС) мали 15 жінок, з них у 9 спостерігався хронічний некоригований ФФТС, 6 перебували під наглядом до та після фето-скопичної корекції; 3 випадки гострої міжблизнюкової трансфузії (ГМТ); 1 випадок послідовності анемії-поліцитемії близнюків (TAPS); 28 випадків селективної затримки росту (сЗРП) одного з МХ плодів; після загибелі одного з МХ близнюків моніторували 7 вагітностей, після загибелі одного з дихориальних близнюків — 8 вагітностей. Найбільш несприятливими ЗПР супроводжувався некорегований ФФТС, найбільш несприятливі КПР мали МХ плоди при сЗРП. ГМТ не мала специфічних антенатальних предикторів. Допплерівські зміни за типом інтермітуючого нульового кровотоку артерії пуповини при МХ вагітності було важко інтерпретувати, оскільки вони супроводжувалися помірно підвищеним ризиком несприятливих ЗПР та КПР (OR 1,88; 1,64–2,09 при CI 95%), тобто оцінювати ступінь перинатального ризику при подібному ехографічному варіанті моніторингу МХ вагітності вкрай складно.**Висновки.** Такі специфічні ускладнення МХ багатоплідної вагітності, як ФФТС, TAPS і сЗРП, мають схожі ехографічні прояви, але різний перинатальний прогноз і вимагають диференційованої тактики. Антенатальний моніторинг, що включає фетометричні, амніометричні, доплерографічні аспекти, порівняння розмірів сечових міхурів і сердець близнюків, а також структури їх пуповин, дозволяє прогнозувати ступінь перинатального ризику МХ багатоплідної вагітності.**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, ультразвуковий моніторинг, доплерографія, перинатальний результат.**Features of antenatal ultrasonographic monitoring and perinatal outcomes for monochorionic multiple pregnancy specific anomalies****I. Safonova**

Kharkovskaya National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The purpose was to study the differential features of ultrasonographic (US) monitoring and perinatal results with various specific complications of monochorionic (MC) multiple pregnancy.**Design** — single-center prospective cohort observational study.**Material and methods.** US studies were conducted in 246 women with multiple pregnancies, including 134 with multichorionic type and 112 with MC type of multiple pregnancy. MC pregnancies had the following options: 101 MC twins; 10 MC triplets; 1 MC quadruplets. Postnatal results were classified as follows: adverse general postnatal outcome (GPO) meant perinatal or infant death; adverse clinical postnatal outcome (CPO) meant severe neonatal morbidity.**Results.** In 73/112 patients (65%) with MC multiple pregnancy some US features and sequences of changes were observed. 15 women had twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), 9 of them had the chronic uncorrected TTTS and 6 were under observation before and after in-utero treatment; 3 women had acute inter-twin transfusion (AITT); in 1 case there was anemia-polycythemia sequence (TAPS); selective fetal growth retardation (sFGR) was detected in 28 cases and after single intrauterine death 7 MC and 8 multichorionic pregnancies were monitored. The most unfavorable GPO were in unimproved TTTS, and the most unfavorable CPO were in sFGR. AITT did not have any specific antenatal predictors.

Abnormal Doppler by type of intermittent absent umbilical artery flow in MC pregnancy were difficult to interpret and were accompanied by a moderately increased risk of adverse GPO and CPO (OR 1,88; 1,64–2,09 while 95% CI). So it is extremely difficult to evaluate the degree of perinatal risk in such a form of US monitoring of MC multiple pregnancy.

Conclusions. Such specific anomalies of MC multiple pregnancy as TTTS, TAPS and sFGR have some similar US manifestations but different perinatal prognosis and require different tactics. Antenatal monitoring, including fetometry, amniometry and Doppler aspects as well as comparison of twin's bladders and hearts sizes, and study of their umbilical cords structure, allows to predict the degree of perinatal risk in MC multiple pregnancy.**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 618.39.-021.3-039.71

В.О. Бенюк, І.В. Майданник, А.Г. Ропотан

Допплерометрія маткових артерій як складова перинатального моніторингу вагітних групи високого ризику

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):86-88; doi 10.15574/PP.2016.66.86

Мета — на підставі порівняльного вивчення ультразвукових та доплерометричних показників у вагітних з фізіологічним та ускладненим перебігом гестації виділити ранні прогностичні маркери порушення фізіологічного перебігу вагітності.

Пацієнти та методи. Дослідження проведено у трьох клінічних групах: I група — пацієнтки з фізіологічним перебігом вагітності (n=100); II група — пацієнтки з вагітністю, ускладненою плацентарної дисфункцією з ознаками затримки росту плода (n=44); III група — пацієнтки з вагітністю, що зупинилась в розвитку (n=58).

Результати. Встановлено, що в 11–12 тижнів гестації в I групі показники систоло-діастолічного відношення в правій і лівій маткових артеріях у цих пацієнток склали $1,9 \pm 0,3$ і $2,1 \pm 0,35$ відповідно. У вагітних із несприятливими наслідками гестації систоло-діастолічне відношення в правій та лівій матковій артерії в II групі склали $3,0 \pm 0,5$ та $2,9 \pm 0,45$.

Встановлено, що у 72 (72%) пацієнток з неускладненим перебігом в 11–12 тижнів вагітності в інтервельозному просторі кровотік не реєструвався. У 28 (28%) пацієнток виявили безперервний венозноподібний кровотік. Пульсуючий артеріоподібний тип кровотоку не виявлено у жодної вагітної I групи. У II групі у 32 (72,7%) вагітних реєструвалися два типи кривої у міжворсинчатому просторі: пульсуючий артеріоподібний і безперервний венозноподібний. Лише у 12 (27,3%) пацієнток цієї групи кровотік в інтервельозному просторі не визначався.

У міжворсинчатому просторі переважної більшості — 46 (79,3%) — пацієнток III групи реєструвалися артеріоподібний і венозноподібний тип кровотоку.

Висновки. Підвищення периферичного судинного опору в обох маткових артеріях (систо-діастолічне відношення понад 2,5), що супроводжується появою артеріоподібного типу кровотоку в міжворсинчатому просторі, є раннім маркером формування акушерської патології.

Ключові слова: доплерометрія, маткові артерії, систоло-діастолічне відношення.

Вступ

На сьогодні доплерометричне дослідження безпечне, має велике діагностичне значення, швидко проводиться, економічно доступне і є основним методом оцінки стану плацентарного кровообігу та гемодинаміки плода [2–5].

Більшість досліджень, присвячених доплерометрії кровотоку в маткових артеріях, продемонстрували широкі можливості даного методу для прогнозування таких ускладнень вагітності, як гестоз, затримки росту плода, передчасні пологи, а також несприятливих перинатальних наслідків [1,4,6]. Однак досі немає однозначної думки щодо доцільності використання доплерометрії в якості скринінгового тесту та оптимальних для даного методу дослідження термінів вагітності [4,5]. Крім того, відсутнє єдине судження про критерії, що характеризують патологічний тип кривих швидкостей кровотоку [2,3].

Мета роботи — на підставі порівняльного вивчення ультразвукових та доплерометричних показників у вагітних із фізіологічним та ускладненим перебігом гестації виділити ранні прогностичні маркери порушення фізіологічного перебігу вагітності.

Матеріали і методи

Виходячи з мети дослідження, були сформовані три клінічні групи: I група — пацієнтки з фізіологічним перебігом вагітності (n=100). Група сформована методом випадкової вибірки — за законом випадкових чисел з пацієнток, вагітність яких завершилася народженням дитини без природжених вад розвитку, хромосомних аномалій і гіпотрофії. II група — пацієнтки з вагітністю, ускладненою плацентарної дисфункцією з ознаками затримки росту плода (n=44); III група — пацієнтки з вагітністю, що зупинилась в розвитку (n=58).

Ультразвукове дослідження проводили на апаратах Toshiba SSA-340, Acuson Antares (Siemens) з трансабдомінальними і трансвагінальним трансд'юсерами 3,5 та 5,0 МГц. Для дослідження матково-плацентарного кровообігу за допомогою кольорового доплерівського картування з метою попередження потенційної небезпеки нагріван-

ня тканин у процесі проведення доплерометричних досліджень контролювали показники механічного (MI) і термальних (TIS, TIB, TIC) індексів. Межею числових значень вважали встановлені FDA (Food and Drug Administration USA) для досліджень в акушерстві $TI < 1,0$ і $MI < 1,9$.

Результати дослідження та їх обговорення

В основі механізму, що забезпечує сталість матково-плацентарного кровотоку при прогресуванні вагітності, лежить зниження плацентарного опору плинку крові. Під час гравідарного періоду близько 100 спіральних артерій пов'язують материнський кровообіг з потужним судинним басейном плаценти — міжворсинчатим простором. Ці судини зазнають важливих фізіологічних змін, необхідних для 10-разового збільшення об'єму кровообігу. Протягом першого триместру гестації відбувається перша хвиля ендovasкулярної інвазії трофобласта в стінки спіральних артерій децидуальної оболонки, яка закінчується на рівні з'єднання decidua basalis та міометрія в 15 тижнів вагітності. Протягом другого триместру відбувається друга хвиля інвазії трофобласта в м'язовий шар спіральних артерій до взаємодії з кінцевими відділами радіальних артерій, під час якої здійснюється заміщення м'язово-еластичних елементів їх стінок сумішшою фібриною і сполучної тканини — «фібринодний некроз стінки» [6]. У результаті цього унікального процесу оболонка спіральних артерій виявляється повністю позбавленою гладком'язових елементів і стає нечутливою до дії різних пресорних агентів. Така заміна невеликих спіральних артерій на великі судинні канали перетворює матково-плацентарний кровообіг з високорезистентної в низькорезистентну судинну. Описані зміни є невід'ємною ознакою фізіологічного розвитку вагітності. Порушення процесів інвазії трофобласта призводить до високого опору кровотоку в матково-плацентарній системі і патогенетично визначає ускладнений перебіг гестації [1,2].

З урахуванням вищевикладеного нами проведено порівняльний аналіз показників кровотоку в маткових артеріях у пацієнток з ускладненим і фізіологічним перебігом вагітності в ранні терміни гестації. Одним із обов'язкових правил вивчення матково-плацентарної гемодинаміки є оцінка

Таблиця 1

Показники кровотоку в маткових артеріях у 11–12 тижнів у пацієнок зі сприятливими та несприятливими наслідками вагітності

Показник	I група (n=100)	II група (n=44)	III група (n=58)
Права маткова артерія	1,9±0,3	3,0±0,5*	3,6±0,5*
Ліва маткова артерія	2,1±0,35	2,9±0,45*	3,5±0,5*

Примітка: * – $p < 0,01$ при порівнянні I та II, III груп.

кривих швидкостей кровотоку в обох маткових артеріях, що пов'язано з тим, що при ускладненому перебігу гестації порушення кровотоку в більшості випадків виявляється тільки в одній з маткових артерій.

У результаті аналізу отриманих даних було встановлено, що найвища інтенсивність гемодинаміки в басейні маткових артерій у 11–12 тижнів гестації реєструвалася в групі пацієнок зі сприятливими наслідками вагітності (табл. 1). Так, показники систоло-діастолічного відношення в правій і лівій маткових артеріях у цих пацієнок склали $1,9 \pm 0,3$ і $2,1 \pm 0,35$ відповідно.

На відміну від обстежуваних з фізіологічним перебігом, у вагітних з несприятливими наслідками гестації аналізовані показники були достовірно вищими (у 1,6–1,9 разу, $p < 0,01$). Систоло-діастолічне відношення в правій матковій артерії у II групі складало $3,0 \pm 0,5$. Аналогічні дані були отримані при аналізі кривих швидкостей кровотоку в лівій матковій артерії – $2,9 \pm 0,45$.

Як видно з даних табл. 1, найвищий периферичний опір, як у правій, так і в лівій маткових артеріях, закономірно реєструвався при вагітності, що зупинилася в розвитку. Основним морфологічним субстратом патологічних кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях є відсутність або неповна інвазія трофобласта в спіральних артеріях, що призводить до підвищення резистентності в матково-плацентарному басейні і, очевидно, визначає різний характер змін у гемодинаміці міжворсинчатого (інтервельозного) простору.

Власні дослідження дозволили встановити, що у переважної більшості – 72 (72%) – пацієнок із неускладненим перебігом і сприятливим результатом гестації у 11–12 тижнів вагітності в інтервельозному просторі кровотік не реєструвався (табл. 2). Менш ніж у третини пацієнок – 28 (28%) – кольорове доплерівське картування виявило безперервний венозноподібний кровотік. Пульсуючий артеріоподібний тип кровотоку не виявлено у жодній вагітній I групи. Отримані дані дозволили зробити висновок, що фізіологічному перебігу гестації найбільш притаманна відсутність реєстрації кровотоку в міжворсинчатому просторі в першому триместрі вагітності.

Зіставлення отриманих даних з оцінкою показників кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях дозволило виявити деякі закономірності. За відсутності кровотоку в інтервельозному просторі абсолютні значення систоло-діастолічного відношення в правій і лівій маткових артеріях були достовірно нижчими – $1,8 \pm 0,1$ і $2,0 \pm 0,2$ відповідно, ніж у випадках із венозноподібним кровотоком – $2,6 \pm 0,2$ і $2,9 \pm 0,2$ відповідно. Ці дані свідчать про те, що відсутність кровотоку в міжворсинчатому просторі і наявність його венозноподібного типу є варіантами норми за неускладненого перебігу вагітності. Поява венозноподібного типу кровотоку, зареєстрованого у деяких пацієнок із фізіологічним перебігом і сприятливими наслідками вагітності, можливо, свідчить про включення певних компенса-

Таблиця 2

Стан кровотоку в інтервельозному просторі в 11–12 тижнів у пацієнок зі сприятливими та несприятливими наслідками вагітності

Інтервельозний простір	I група (n=100)	II група (n=44)	III група (n=58)
Відсутність кровотоку	72 (72,0%)	12 (27,3%)	12 (20,7%)
Артеріоподібний кровотік	—	9 (20,4%)	32 (55,2%)
Венозноподібний кровотік	28 (28%)	23 (52,3%)	14 (24,1%)

торних механізмів у відповідь на зниження інтенсивності матково-плацентарної гемодинаміки.

На відміну від цього у переважної більшості – 32 (72,7%) – вагітних II групи реєструвалися два типи кривої в міжворсинчатому просторі: пульсуючий артеріоподібний і безперервний венозноподібний. Лише у 12 (27,3%) пацієнок цієї групи кровотік в інтервельозному просторі не визначався. Не можна не звернути уваги на той факт, що саме в останніх інтенсивність кровотоку в маткових артеріях була максимально наближена до показників пацієнок зі сприятливими наслідками вагітності, значення систоло-діастолічного відношення в правій і лівій маткових артеріях було $2,0 \pm 0,2$ і $2,1 \pm 0,2$ відповідно. Цікаво, що у цих обстежуваних спостерігалася пізня маніфестація (31–32 тижні) затримки росту плода.

Натомість у пацієнок із визначеним пульсуючим артеріоподібним типом кровотоку в інтервельозному просторі показники систоло-діастолічного відношення в правій і лівій маткових артеріях були достовірно вищими – $3,2 \pm 0,2$ і $3,3 \pm 0,3$ відповідно. Подібні дані були отримані і при реєстрації безперервного венозноподібного кровотоку (систоло-діастолічне відношення у правій і лівій маткових артеріях становило $3,3 \pm 0,3$ і $3,3 \pm 0,3$).

Пульсуюча артеріоподібна хвиля кривих швидкостей кровотоку відповідає «фонтанному» викиду крові з просвітів спіральних артерій, що, на нашу думку, свідчить про неповну гестаційну перебудову і збереження непосмугованих м'язових волокон у стінках цих судин.

У міжворсинчатому просторі переважної більшості – 46 (79,3%) – пацієнок III групи, так само як і в II групі, реєструвалися артеріоподібний і венозноподібний тип кровотоку. У решті 12 (20,7%) обстежених цієї групи відзначалася відсутність кровотоку в інтервельозному просторі. Незважаючи на кількісну подібність складу вагітних з різними типами кровотоку з II групою, принципова відмінність від останніх полягала в тому, що в усіх аналізованих випадках абсолютні значення систоло-діастолічного відношення в правій і лівій матковій артерії перевищували 3,3, що свідчило про високий периферичний опір у матково-плацентарному басейні.

Висновки

У 11–12 тижнів вагітності скринінговими маркерами фізіологічного перебігу та сприятливого результату гестації є товщина комірцевого простору в межах 95-го перцентиля у поєднанні з показниками систоло-діастолічного відношення в обох маткових артеріях менше 2,5 і відсутністю кровотоку в міжворсинчатому просторі. Підвищення периферичного судинного опору в обох маткових артеріях (систоло-діастолічне відношення понад 2,5), що супроводжується появою артеріоподібного типу кровотоку в міжворсинчатому просторі при товщині комірцевого простору, що не перевищує 95-й перцентиль, є ранніми маркерами формування акушерської патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бенюк В. А. Внутриматочная патология / В. А. Бенюк, Я. М. Винарский, В. Н. Гончаренко. — Киев : Библиотека «Здоровье Украины», 2013.

2. Медведев М. В. Основы ультразвукового скрининга в 11–14 недель беременности / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник. — Москва : Реал Тайм, 2008. — 88 с.

3. Механизмы формирования перинатальной патологии и заболеваемости взрослых / В. И. Орлов, А. В. Орлов, В. В. Авруцкая, Т. А. Заманская // Казанский мед. журн. — 2007. — Т. 88, № 2. — С. 117–121.

4. Медведев М. В. Основы доплерографии в акушерстве / М. В. Медведев. — Москва : Реал Тайм, 2007. — 72 с.

5. Сидорова И. С. Руководство по акушерству / И. С. Сидорова, В. И. Кулаков, И. О. Макаров. — Москва : Медицина, 2006. — 456 с.

6. Сидорова И. С. Течение и ведение беременности по триместрам / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. — Москва : МИО, 2007. — С. 15–42.

Допплерометрия маточных артерий как составляющая перинатального мониторинга беременных группы высокого риска

В.А. Бенюк, И.В. Майданник, А.Г. Ропотан

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

Цель — на основании сравнительного изучения ультразвуковых и доплерометрических показателей у беременных с физиологическим и осложненным течением гестации выделить ранние прогностические маркеры нарушения физиологического течения беременности.

Пациенты и методы. Исследование проведено в трех клинических группах: I группа — пациентки с физиологическим течением беременности (n=100); II группа — пациентки с беременностью, осложненной плацентарной дисфункцией с признаками задержки роста плода (n=44); III группа — пациентки с беременностью, которая остановилась в развитии (n=58).

Результаты. Установлено, что в 11–12 недель гестации в I группе показатели систоло-диастолического отношения в правой и левой маточных артериях у этих пациенток составили $1,9 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,35$ соответственно. У беременных с неблагоприятными исходами гестации систоло-диастолическое отношение в правой и левой маточной артерии во II группе составило $3,0 \pm 0,5$ и $2,9 \pm 0,45$.

Установлено, что у 72 (72%) пациенток с неосложненным течением в 11–12 недель беременности в межворсинчатом пространстве кровотоков не регистрировался. У 28 (28%) пациенток обнаружили непрерывный венозоподобный кровоток. Пульсирующий артериоподобный тип кровотока не обнаружен ни у одной беременной II группы. Во II группе у 32 (72,7%) беременных регистрировались два типа кривой в межворсинчатом пространстве: пульсирующий артериоподобный и непрерывный венозоподобный. Лишь у 12 (27,3%) пациенток этой группы кровотоков в интервиллезном пространстве не определялся.

В межворсинчатом пространстве подавляющего большинства — 46 (79,3%) — пациенток III группы регистрировались артериоподобный и венозоподобный тип кровотока.

Выводы. Повышение периферического сосудистого сопротивления в обеих маточных артериях (систолическое-диастолическое отношение более 2,5), сопровождающееся появлением артериоподобного типа кровотока в межворсинчатом пространстве, является ранним маркером формирования акушерской патологии.

Ключевые слова: доплерометрия, маточные артерии, систоло-диастолическое отношение.

Uterine artery doppler as a component of a perinatal monitoring pregnant women with high risk

V. Benyuk, I. Maydannik, A. Ropotan

Bogomolets National medical University, Kiev, Ukraine

Goal is on the basis of comparative study of ultrasound and doppler indicators in pregnant women with physiological and complicated course of gestation to distinguish early prognostic markers of physiological disorders of pregnancy.

Patients and methods. The study was conducted in three clinical groups: I group — patients with physiological pregnancy (n=100). Group II — patients with pregnancy complicated by placental dysfunction with signs of delayed fetal growth (n = 44); group III — patients with a pregnancy that stopped in development (n = 58).

Results. Found that at 11–12 weeks of gestation in the group I indicators, systolic-diastolic relationship in the right and left uterine arteries in these patients was 1.9 ± 0.3 mm and 2.1 ± 0.35 , respectively. In pregnant women with adverse outcomes of pregnancy, systolic-diastolic ratio in right and left uterine arteries in group II was 3.0 ± 0.5 and 2.9 ± 0.45 .

It was found that 72 (72%) patients with uncomplicated at 11–12 weeks of pregnancy in intervillous space blood flow was not registered. In 28 (28%) patients — found continuous venouslike blood flow. Arterioliike pulsating type of flow it is not revealed none of the group II pregnant.

In group II in 32 (72,7%) of the pregnant woman were recorded, two types of curve in intervillous space in pulsed and continuous arterioliike venouslike. Only in 12 (27,3%) patients of this group the blood flow in intervillous space was not determined.

In intervillous space the overwhelming majority, 46 (79,3%) patients of group III, were recorded arteriopathy venouslike and type of blood flow.

Conclusion. The increased peripheral vascular resistance in both uterine arteries (systolic-diastolic ratio more than 2.5), which is accompanied by the appearance arteriovenous type of blood flow in venouslike space are early markers of formation of obstetric pathology.

Keywords: Doppler, uterine artery, systolic-diastolic relationship.

Сведения об авторах:

Бенюк Василий Алексеевич — д.мед.н, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №3 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7.

Майданник Игорь Витальевич — к.мед.н, доц. каф. акушерства и гинекологии №3 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7.

Ропотан Андрей Григорьевич — аспирант каф. акушерства и гинекологии №3 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. В. Кучера, 7.

Статья поступила в редакцию 18.05.2016 г.

УДК 616.36-008.5

В.С. Березенко, Х.З. Михайлюк, М.Б. Диба, О.М. Ткалик

Синдром Алажиля як причина холестазу у дітей раннього віку (клінічний випадок)

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):89-93; doi 10.15574/PP.2016.66.89

Наведено літературні дані та власне спостереження синдрому Алажиля в дитини дошкільного віку. Даний синдром супроводжується хронічним внутрішньопечінковим холестазом, характерними дизморфіями обличчя, вродженими вадами серцево-судинної системи, змінами скелету та очей, а також наявністю характерних гістологічних критеріїв за даними морфологічного дослідження біоптату печінки, підтверджується молекулярно-генетичним дослідженням мутації гена JAGGED1 або NOTCH2. Розглянуто діагностичні аспекти даної патології.

Ключові слова: синдром Алажиля, діти.

Вступ

Синдром Алажиля: Q.44.7 (Синдром Алажиля—Ватсона (AWS); синдромна гіпоплазія печінкових ходів, артеріопечінкова дисплазія) — мультисистемне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, що характеризується ураженням печінки, патологією серцево-судинної системи, змінами очей, скелету, нирок, а також характерними дизморфіями обличчя [9, 11, 18]. Зустрічається з частотою 1:70 000 новонароджених дітей, однак як серед осіб жіночої, так чоловічої статі [11, 14]. Після появи молекулярно-генетичного тестування в діагностиці синдрому ця цифра наближається до 1:30 000 [8].

Історія захворювання починається з робіт A. Vermaesen і J. Boddaert (1962), а в 1969 р. французький гепатолог D. Alagille описав декілька дітей з ураженням жовчних ходів, які мали характерні спільні риси [18]. У 1973 р. R.F. Mueller вперше запропонував термін «артеріопечінкова дисплазія», а у 1975 р. D. Alagille зі співавторами описав групу дітей з холестатичним гепатитом, який супроводжувався ураженням серця, аномаліями скелету, особливостями фізичного, статевого та інтелектуального розвитку, а також характерними особливостями обличчя [18]. У 1997 р. лікарі та вчені дитячої лікарні Філадельфії визначили ген, пов'язаний з цим синдромом. Встановлено, що люди із синдромом Алажиля мають мутації в гені JAGGED1, який бере участь у нормальному розвитку печінки, серця та інших органів і систем [8, 14, 17, 21]. Хворі на синдром Алажиля мають генетичний дефект, обумовлений частковою делецією короткого плеча хромосоми 20 (20p11-12), де знаходиться ген JAGGED1 [4]. Близько третини дітей із синдромом Алажиля успадковують зміни в JAGGED1 від батьків. В інших двох третинах випадків мутація в JAGGED1 є новою [14]. Батьки дитини з мутацією *de novo* мають низький ризик повторного народження хворої дитини порівняно з батьками дітей, у яких виявлено спадкову мутацію, але вищий порівняно з батьками, які не мають хворої дитини [2]. Останнім часом ідентифіковано незначну кількість хворих, які мають мутацію в гені NOTCH2 [13]. Більшість (90–94%) хворих із синдромом Алажиля мають мутації гена JAGGED1, і лише 1–2% — гена NOTCH2 [4, 13]. Гени JAGGED1 і NOTCH2 кодують синтез протеїнів, які беруть участь у «сигнальному шляху» Notch, необхідного для нормального розвитку і будови різних структур людського організму під час внутрішньоутробного розвитку [18]. І мутації в цих генах порушують розвиток жовчних шляхів, серця, кісток черепа, хребта та інших органів [6, 14].

Раніше виділяли синдромну і несиндромну форми хвороби Алажиля. Синдромна форма асоціювалась з ура-

женням серця, нирок, скелету, характерними рисами обличчя. Її часто називали «артеріопечінкова дисплазія», «біліарна гіпоплазія», «внутрішньопечінкова біліарна дисгенезія», а також «синдром Алажиля—Ватсона». Кожен із цих термінів має істотне обмеження, і на даний час найбільш вживаним і правильним є термін «синдром Алажиля». Несиндромна форма — група різномірних, не пов'язаних між собою захворювань. Враховуючи встановлені молекулярно-генетичні причини захворювання, сьогодні в клінічній практиці не слід використовувати термін «несиндромна форма» [19].

Синдром Алажиля діагностується за наявності трьох із п'яти основних патогномонічних ознак (хронічний внутрішньопечінковий холестаз, характерні дизморфії обличчя, вроджені вади серцево-судинної системи, зміни скелету та очей), характерних гістологічних критеріїв за даними морфологічного дослідження біоптату печінки (гіпоплазія внутрішньопечінкових жовчних протоків, збільшення портально-біліарного співвідношення, зменшення кількості або відсутність міждолькових жовчних протоків), а також відповідних мутацій гена JAGGED1 або NOTCH2 [7, 9, 11].

Хронічний внутрішньопечінковий холестаз у дітей із даним синдромом у 90–100% випадків виникає з народження або маніфестує в ранньому неонатальному періоді, переважно в перші 3 місяці, і проявляється жовтяницею та гіпербілірубінемією за рахунок прямої фракції. Інтенсивність жовтяниці є найбільшою на 4–6-му місяці життя. Також у хворих можуть змінюватися функціональні тести печінки і підвищуватися рівень жовчних кислот у сироватці крові, що може призводити до неправильної діагностики біліарної атрезії і до оперативного лікування за методом Касаї, яке не рекомендоване при синдромі Алажиля [6]. Прояви хронічного внутрішньопечінкового холестазу в дітей варіюють від легкого до тяжкого ступеня та клінічно проявляються жовтяницею, свербіжем шкіри і ксантомами. Холестаз утримується переважно до дошкільного віку, пізніше його прояви можуть зменшуватись або стабілізуватись. Свербіж може приводити до значного порушення якості життя дитини та бути причиною трансплантації печінки [2, 9, 11]. Шкірний свербіж пов'язується з підвищенням рівня жовчних кислот у крові. При біохімічному дослідженні крові у цих хворих виявляються гіперхолестеринемія, підвищення рівня амінотрансфераз, які корелюють із синдромом холестазу, при цьому показники білково-синтетичної функції печінки в більшості випадків не змінені [1, 2].

Характерні для синдрому Алажиля дизморфії обличчя — трикутної форми обличчя з широким випуклим чолом,

глибоко посадженими очима (гіпертелоризм), сплюсненим носом та гострим підборіддям, капловухість, ознаки рахіту діагностуються в 70–95% хворих [20, 21]; зміни скелета — вкорочені дистальні фаланги пальців, короткі ліктьові кістки; аномалія хребта — деформація тіл хребців у вигляді «метелика» (розщеплення тіл хребців, спинномозкова грижа, зменшення відстані між хребцями L1-L5), аномалії ребер зустрічаються у 33–88% випадків [5]. У 50–60% дітей має місце відставання в рості, остеопороз і затримка кісткового віку.

Ураження очей — пігментація сітківки, задній ембріотоксон — мала аномалія розвитку у вигляді кільцеподібного помутніння і потовщення лінії Швалб (Schwalbe's ring) на латеральній границі райдужки, зустрічається у 80% хворих із синдромом Алажиля [2]. У 56–88% пацієнтів діагностується хоріоретинальна атрофія; аномалія передньої камери ока, збіжна чи розбіжна косоокість, ектопія зіниці, аномалія диска зорового нерва, порушення рефракції [9, 20].

Патологія серцево-судинної системи у вигляді стенозу периферичних гілок легеневої артерії, дефекту міжшлуночнової перетинки і/чи дефекту міжпередсердної перетинки діагностується в 85–98% дітей із синдромом Алажиля [10, 11, 21]. Найбільш часто (85% випадків) зустрічається периферичний стеноз або гіпоплазія легеневої артерії, частіше без гемодинамічних порушень. Ця вроджена вада може бути ізольованою (55%) або поєднуватися з іншими вадами серця (дефектами перегородок, коарктацією аорти та іншими). У деяких дітей описані грубі вроджені вади серця, такі як тетрада Фалло, транспозиція магістральних судин, які визначають тяжкість стану при народженні і можуть спричинити смерть хворих [10, 21].

До додаткових ознак, які в сукупності з основними дають змогу підтвердити синдром Алажиля, належать:

— аномалії нирок — гіпоплазія, стеноз ренальних артерій, неповна ротація нирки, відсутність однієї нирки та подвоєння сечоводів [2, 3, 15, 16]. Часто в дітей із синдромом Алажиля виявляються гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, гломерулосклероз, тубуло-та нефросклероз, мембранозні гломерулярні відкладання ліпідів, проліферативний гломерулонефрит із транзиторним канальцевим ацидозом, полікістоз нирок і сечокам'яна хвороба;

— васкулопатії — аномалії судин головного мозку: аневризми судин головного мозку, стеноз внутрішньої сонної артерії, а також аномалії судин черевної порожнини: коарктація черевної аорти, стеноз ниркових артерій. Васкулопатії є причиною смерті в 34% хворих із синдромом Алажиля [10];

— ураження нервової системи — помірна розумова відсталість; відсутність сухожильних рефлексів, гіпоплазія мозолистого тіла (16%) [11].

Відсутність симптомокомплексу, характерного для синдрому Алажиля, є підставою для проведення пункційної біопсії печінки. Морфологічними критеріями синдрому є гіпоплазія внутрішньопечінкових жовчних протоків, зменшення кількості або відсутність міждолькових жовчних протоків, перипортальний фіброз, який з віком прогресує [2, 20]. Виявлення мутації генів JAGGED1 і NOTCH2 шляхом молекулярно-генетичного дослідження дає змогу остаточно діагностувати дане захворювання.

Є два варіанти перебігу хвороби. При *легкому* варіанті спостерігається зменшення клінічних проявів хвороби до кінця першого року життя при збереженні біохімічних змін (підвищення активності гаммаглутамілтрансферази, лужної фосфатази, холестерину і трансаміназ). Ці лабора-

торні відхилення можуть зберігатися протягом усього життя, не порушуючи його якості. При *тяжкому* варіанті хвороба має прогресуючий перебіг, тривало зберігаються ознаки холестази, діти відстають у фізичному розвитку, мають ознаки дефіциту жиророзчинних вітамінів, нестерпний свербіж шкіри і ксантоми. Ці патологічні стани значно порушують якість життя хворого і при прогресуванні захворювання, появі ускладнень потребують проведення трансплантації печінки [2].

Диференціальний діагноз слід проводити із захворюваннями, які супроводжуються поза- та внутрішньопечінковим холестазом у дитячому віці (агрезія позапечінкових жовчних протоків, кіста загального жовчного протоку, здавлення жовчного протоку, камені жовчного протоку, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз, доброякісний сімейний внутрішньопечінковий холестаз, метаболічні захворювання печінки — муковісцидоз, хвороба Гоше, дефіцит α -1 антитрипсину, глікогенози, галактоземія, фруктоземія, тирозинемія, порушення ліпідного обміну, неонатальний гемохроматоз, хвороба Вольмана, пероксисомальна недостатність (синдром Цельвейгера), лізосомальні хвороби накопичення, ідіопатичний неонатальний гепатит, перинатальний склерозуючий холангіт, гіпотеріоз та ін. [2, 3].

Етіопатогенетичне лікування синдрому Алажиля відсутнє. Основним напрямком терапії є зменшення проявів холестази, а також профілактика ускладнень, які ведуть до формування цирозу печінки. Водночас, основою терапії є корекція порушень травлення і всмоктування жирів та жиророзчинних вітамінів, у зв'язку з чим рекомендують лікувальне харчування з обов'язковим вмістом у раціоні поліненасичених жирних кислот у поєднанні з основним харчуванням. Основою лікування є використання препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яку призначають у дозі 20–30 мг/кг/добу. При добрій переносимості препарату хворі на синдром Алажиля можуть приймати УДХК протягом усього життя [5]. Для зменшення свербіння шкіри призначають холестирамін у дозі 240 мг/кг/добу, розділений у 3 прийоми, максимально — 8 г/добу, а також рифампін у дозі 10 мг/кг, розділений на 2 прийоми, максимально — 600 мг/добу. З цією метою використовують антигістамінні препарати та місцеву терапію зволожувальними кремами.

При легкому варіанті перебігу захворювання прогноз хороший. При тяжкому варіанті хвороби формуються патологічні стани, які знижують якість життя хворого і є показами до проведення трансплантації печінки. Пересадка печінки в дітей із синдромом Алажиля у 20–50% випадків є радикальним методом лікування. Дані літератури свідчать про високу ефективність трансплантації печінки і відсутність рецидивів захворювання більш ніж протягом 15 років спостереження [2, 12].

Клінічний випадок. Дитина Роман Я., 2011 р.н. (рис. 1), від другої нормальної вагітності (перша вагітність — здоровий хлопчик), на 4-му тижні мати перенесла гостре респіраторне захворювання. Пологи фізіологічні, народився з масою тіла 3100 г, довжиною тіла 50 см. До грудей прикладений у першу добу. На другу добу після народження в дитини з'явилась жовтушність шкіри, яка супроводжувалась невисокими рівнями загального білірубину і була розцінена як фізіологічна жовтяниця новонароджених, на третю добу мати із дитиною виписана додому. Вакцинація БЦЖ проведена на першу добу життя. У віці двох тижнів амбулаторно оглянутий педіатром із приводу пролонгованої жовтяниці, ахолічних випорожнень. Для уточнення діагнозу госпіталізований у від-



Рис. 1. Хлопчик Р., 4 роки



Рис. 2. Хлопчик Р., 4 роки. Обличчя трикутної форми з широким випуклим чолом та гострим підборіддям, глибоко посадженими очима, сплюсненим носом та широким переніссям, капловухість

ділення патології новонароджених і недоношених дітей обласної дитячої лікарні м. Біла Церква, де знаходився на лікуванні протягом трьох днів. В умовах стаціонару проведено обстеження і виявлено: зниження рівня гемоглобіну до 90 г/л, у біохімічному аналізі крові підвищення рівня білірубину до 149,6–74,8 мкмоль/л, пряма фракція (30,6–47,6 мкмоль/л), АЛТ 60 IU/l, подовження часу і тривалості кровотечі, зниження протромбінового індексу до 54%. У хлопчика виключені TORCH-інфекції та вірусні гепатити. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини виявлено дифузні зміни паренхіми печінки, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) — дефект міжшлуночкової перетинки. Дитина



Рис. 3. Шкіра в ділянці гомілково-ступневих суглобів зі слідами екскоріацій

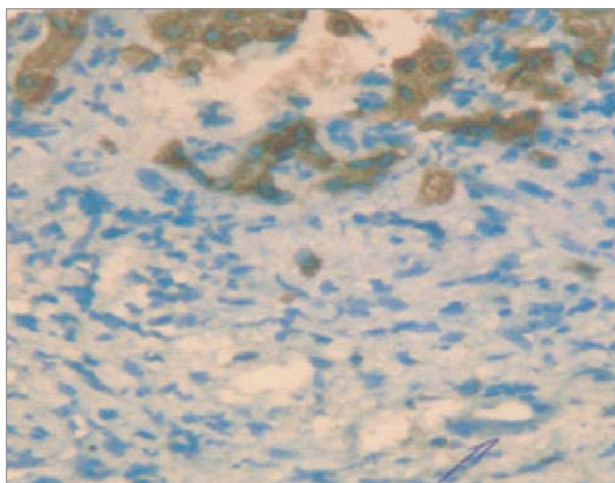


Рис. 4. Поодинокий жовчний проток у портальному тракті з деструкцією епітелію. Імуногістохімічна експресія CD CK-7 (цитокератину-7). Імуногістохімічна реакція з CK-7. Мікрофотографія

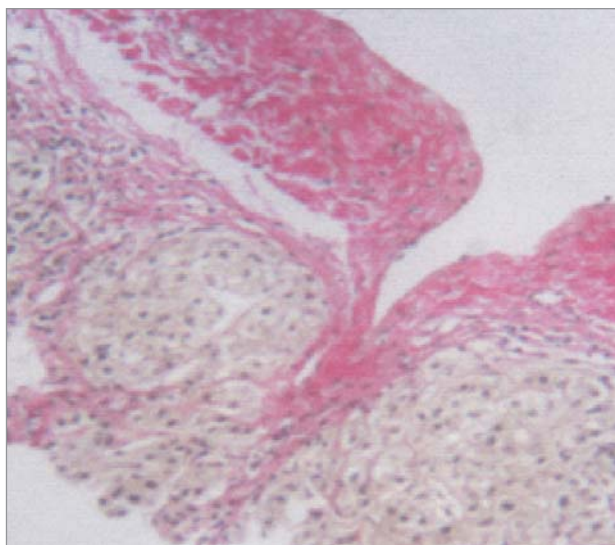


Рис. 5. Початок формування псевдодольок. Фіброз капсули. Забарвлення пікрофуксином за Ван—Гізоном. Мікрофотографія

консультувана вузькими спеціалістами (офтальмологом, оториноларингологом, генетиком, кардіологом). За результатами обстеження встановлено діагноз «Неповна атрезія жовчовивідних шляхів. Геморагічна хвороба новонароджених, пізня форма, постгеморагічна анемія. Стигми дизембріогенезу. Трисомія по 18 хромосомі. Вроджена вада серця (дефект міжшлуночкової перетинки). Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи. Ангіопатія сітківки».

Хлопчик отримував дезінтоксикаційну, гепатопротекторну, антибактеріальну, гемостатичну терапію, трансфузію свіжомороженої плазми. Подальше обстеження і лікування проходив у НДСЛ «ОХМАТДИТ». Встановлено діагноз «Вроджена вада розвитку: біліарна атрезія, некоригований тип; анемія І ступеня, коагулопатія, токсичний гепатит. Відкрите овальне вікно. Вроджений дакриоцистит». Результати обстеження: гемоглобін — 84–75 г/л, загальний білірубін — 104–145,3 мкмоль/л, за рахунок прямої фракції (82,3–118,5 мкмоль/л), АЛТ — до 4 норм, АСТ — до 6 норм, лужна фосфатаза — 1,5 норми. За даними УЗД органів черевної порожнини виявлено збільшення розмірів печінки, дифузні зміни паренхіми печінки. Хлопчик повторно консультований генетиком: трисомія по 18 хромосомі не підтверджена. Дезінтоксикаційна, гепатотропна, протизапальна терапія сприяла поліпшенню стану дитини. У вересні 2011 р. хлопчик консультований у ДУ «Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», де встановлено діагноз «Вроджена вада розвитку. Біліарна атрезія. Біліарний цироз печінки. Змішана жовтяниця». Рекомендовано прийом УДХК за схемою та трансплантацію печінки від живого родинного донора. Мати відмовилась від проведення трансплантації печінки. Хлопчик амбулаторно постійно приймав урсофальк, курсами — гептрал, холестирамін.

У 2015 р. у віці 4 років дитина госпіталізована в Центр дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМН України» зі скаргами на постійну жовтушність і свербіж шкіри, який посилювався вночі, з відставанням у фізичному розвитку. При огляді виявлено ознаки стигом дизембріогенезу: обличчя трикутної форми з широким випуклим чолом і гострим підборіддям, глибоко посадженими очима, сплошеним носом та широким переніссям, капловухість (рис. 2). Маса тіла — 15,5 кг, зріст — 91 см. Фізичний розвиток відповідає віку дворічної дитини. Шкірні покриви іктеричні, шкіра на дотик суха, огрубіла в ділянці гомілково-ступневих і променево-зап'ястних суглобів зі слідами екскоріацій (рис. 3). Помірно виразна пальмарна еритема, телеангіоектазії в ділянці вушних раковин, ксантоми під правим оком, у ділянці ліктів і вушних раковин, виразна судинна сітка на передній черевній стінці, деформація нігтьових пластинок по типу годинникових скелець. Видимі слизові блідо-рожеві, губи яскраво червоні, склери іктеричні. Патологія з боку дихальної системи не виявлена, вислуховувався грубий систолічний шум на верхівці серця. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок гепатоспленомегалії, метеоризму, м'який, доступний глибокій пальпації, не болючий. Печінка перкуторно (по Курлову) перевищує вікові норми (по правій середньо-ключичній лінії — 16 см (норма 6 см), серединній — 12 см (норма 5 см) і лівій косій — 10 см (норма 4 см)). Пальпаторно край печінки безболісний, рівний, щільно-еластичної консистенції. Селезінка збільшена, знаходиться на рівні пупка, щільної консистенції, край рівний, поверхня гладка, не болюча. Міхурові симптоми негативні. Відділи товстого кишечника доступні глибокій пальпації, не болючі. Діурез достатній, сеча темна. Випорожнення регулярні, оформлені, без

патологічних домішок, періодично світло-жовтого забарвлення. Периферичні набряки відсутні.

За результатами обстеження виявлено: підвищення рівня білірубину крові (94 мкмоль/л) переважно за рахунок прямої фракції (прямий — 56,0 мкмоль/л), лужної фосфатази в крові — 1340 U/l (норма — <644 U/l), ГГТ — 91,8 U/l (норма — <23 U/l), АЛТ — 167 Од/л, АСТ — 140 Од/л. Виразні зміни ліпідограми: гіперхолестеринемія (загальний холестерин — 9,44 (норма — до 5,7 ммоль/л), ліпопротеїди високої щільності — 0,45 (норма — 0,78–1,81 ммоль/л), тригліцериди — 4,10 (норма — 2,28 ммоль/л), ліпопротеїди низької щільності — 7,13 (норма — 0,81–4,4 ммоль/л), ліпопротеїди дуже низької щільності — 1,86 (норма — до 1,04 ммоль/л)), індекс атерогенності — до 19,9 (норма — 2,86–4,46), підвищення рівня жовчних кислот — 354 mol/l (норма — до 8,0 mol/l). Ознаки порушення гемостазу відсутні. На УЗД органів черевної порожнини виявлені ознаки аномалій розвитку жовчовивідних шляхів, дифузних змін паренхіми печінки, перипортальні фіброзні зміни; портальна гіпертензія; гепатоспленомегалія (ПЗР правої долі — 99 мм (+20 мм), товщина лівої долі — 51 мм; селезінка — в розмірах 124x52 мм (норма — 65*35 мм)); лімфаденопатію.

Дитина консультувана кардіологом: за даними ЕхоКГ встановлено невеликий стеноз лівої гілки легеневої артерії. Хлопчик консультований офтальмологом: відкладання пігменту на сітківці, очне дно по типу «паркетного». Проведено рентгенографію хребта: патологічних змін зі сторони хребта і міжхребцевих дисків не виявлено. Проведено пункційну біопсію печінки.

За результатами гістологічного дослідження біоптату печінки: лімфоцитарна інфільтрація поодинокими клітинами. У гіпоплазованому портальному тракті — проліферація фібробластів, з поодинокими лімфоцитами, вогнища гіпоплазії, відсутність жовчних протоків. Зменшення кількості портальних трактів. Портальний і перипортальний фіброз, з формуванням порто-портальних порто-центрального септ. Початок формування псевдодольок. Фіброз капсули (рис. 5). Морфологічна картина характерна для синдрому Алажиля з гіпоплазією портальних трактів і жовчних протоків, а також початком формування псевдодольок (цироз печінки). Індекс гістологічної активності по Knodell — 0–1 бал. Стадія фіброзу по METAVIR F3 — F (рис. 4).

Дитина консультувана генетиком, встановлено діагноз «Синдром Алажиля з аутосомно-домінантним типом успадкування». У сім'ї здійснено медико-генетичне консультування. Молекулярно-генетичне дослідження не проводилось через відмову батьків.

Заключний діагноз «Синдром Алажиля (стадія фіброзу по METAVIR ≥F3). Спленомегалія. Езофагіт. Відставання у фізичному розвитку».

Хворий отримував лікування УДХК у дозі 20 мг/кг, холестирамін, жиророзчинні вітаміни, вітамін К, препарати кальцію. Виписаний у задовільному стані із рекомендаціями, які включали прийом препаратів УДХК у дозі 20 мг/кг постійно, вітамінів А, Д, Е, К, препаратів кальцію у вікових дозах, а також холестираміну при посиленні свербіння. Рекомендовано проведення денситометрії в амбулаторних умовах.

Висновки

Таким чином, синдром Алажиля — це захворювання, діагностика та лікування якого потребує мультидисциплінарного підходу, що дасть змогу своєчасно впливати

на прогноз життя дитини. До комплексу діагностичних заходів, окрім лабораторних тестів для оцінки функціонального стану печінки, УЗД та морфологічного дослідження біоптатів печінки, необхідно включати ретельне обстеження серцево-судинної системи, функції нирок,

підшлункової залози, очей. Для підтвердження діагнозу слід проводити рентгенологічне дослідження хребта, денситометрію. Молекулярно-генетичне дослідження дає можливість остаточно діагностувати дане захворювання та проводити консультування членів сім'ї.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б. Синдром внутріпеченочного холестаза: етиологія, патогенез, клініка, діагностика, лічення / Н.Б. Губергриц // Газета «Новости медицины и фармации». — 2008. — Гастроэнтерология (264). — С. 21.
2. Дегтярева А.В. Синдром Алажиля: пос. для врачей / А.В. Дегтярева, А.А. Пучкова, Е.Л. Туманова. — Москва, 2014.
3. Клименко Т.М. Дифференційна діагностика та лікування синдрому холестаза у новонароджених дітей / Т.М. Клименко // Здоровье ребенка. — 2013. — № 6 (49). — С. 137—140.
4. Alagille Syndrome: A New Missense Mutation Detected by Whole-Exome Sequencing in a Case Previously Found to Be Negative by DHPLC and MLPA / D. Vozzi, S. Licastro, E. Martellosi [et al.] // Mol Syndromol. — 2013. — Vol. 4. — P. 207—210.
5. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid / W.F. Balisteri // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1997. — Vol. 24. — P. 573—589.
6. Cioccaa M. Síndrome de Alagille / Dra. Mirta Cioccaa, Dr. Fernando Elvarezb // Arch. Argent. Pediatr. — 2012. — Vol. 110 (6). — P. 509—515.
7. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children / Jian-She Wang, Xiao-Hong Wang, Qi-Rong Zhu [et al.] // World J. Pediatr. — 2008. — Vol. 4, Nov. 15. — P. 283—288.
8. Grochowski C.M. Jagged1 (JAG1): Structure, expression, and disease associations / C.M. Grochowski, K.M. Loomes, N.B. Spinner // Gene. — 2016. — Vol. 576. — P. 381—384.
9. Inherited Disorders of Cholestasis in Adulthood / M. Lee, M.D. Bass, Binita M. Kamath, M.B.V. Chir // Clinical Liver Disease. — 2013. — Vol. 2, № 5. — P. 200—203.
10. Kamath B.M. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality / B.M. Kamath, N.B. Spinner, K.M. Emerick // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 1354—1358.
11. Kamath B.M. Medical Management of Alagille Syndrome / B.M. Kamath, K.M. Loomes, D.A. Piccoli // JPGN. — 2010. — Vol. 50, № 6, June. — P. 580—586.
12. Kamath B.M. Outcomes of Liver Transplantation for Patients With Alagille Syndrome: The Studies of Pediatric Liver Transplantation Experience / B.M. Kamath, W. Yin, H. Miller // Liver Transplantation. — 2012. — Vol. 18, № 8. — P. 940—948.
13. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome / B.M. Kamath, R.C. Bauer, K.M. Loomes [et al.] // J. Med. Genet. — 2012. — Vol. 49 (2). — P. 138—144.
14. Polymorphism analysis and new JAG1 gene mutations of Alagille syndrome in Mexican population / E.R. Vazquez-Martinez, G. Varela-Fascinetto, C. Garcia-Delgado [et al.] // MetaGene. — 2014. — Vol. 2. — P. 32—40.
15. Renal anomalies in Alagille syndrome: A disease-defining feature / B.M. Kamath, G. Podkameni, A.L. Hutchinson [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2012. — Vol. 158A. — P. 85—89.
16. Renal failure and hypertension in Alagille syndrome with a novel JAG1 mutation / S. Harendza, C.A. Hubner, C. Glaser [et al.] // J. Nephrol. — 2005. — P. 312—317.
17. Spectrum of JAG1 gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome / D. Gliwicz, E. Ciara, J. Gerfen [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2012. — Vol. 20 (3). — P. 251—257.
18. Spinner N.B. Alagille Syndrome / N.B. Spinner, L.D. Leonard, I.D. Krantz; Gene Reviews Seattle (WA). — University of Washington, Seattle; 1993—2015.
19. Sushy F.J. Alagille Syndrome / F.J. Sushy, R.D.J. Sokol, W.F. Balisteri // Liver Disease in Children / Cambridge University Press. — 2007. — P. 326—342.
20. Turnpenny P.D. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management / P.D. Turnpenny, S. Ellard // European Journal of Human Genetics. — 2012. — Vol. 20. — P. 251—257.
21. Variable expression of Alagille syndrome in a family with a new JAG1 gene mutation / V.C. Ziesenitz, T. Loukanov, C. Glaser, M. Gorenflo // Cardiol. Young. — 2016. — P. 164—167.

Синдром Алажиля как причина холестаза у детей раннего возраста (клинический случай)

В.С. Березенко, К.З. Михайлюк, М.Б. Дыба, Е.М. Ткалик

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

Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение синдрома Алажиля у ребенка дошкольного возраста. Данный синдром сопровождается хроническим внутриспеченочным холестазом, характерными дизморфиями лица, врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, изменениями скелета и глаз, а также наличием характерных гистологических критериев морфологического исследования биоптата печени, и подтверждается молекулярно-генетическим исследованием мутации гена JAGGED1 или NOTCH2. Рассмотрены диагностические аспекты данной патологии.

Ключевые слова: синдром Алажиля, дети.

Alagille Syndrome as the cause of cholestasis in infants (clinical case)

V.S. Berezenko, H.Z. Mikhailyuk, M.B. Dyba, O.M. Tkaliik

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

This is the summary of literature statistics and our clinical observation of a child with Alagille syndrome. This syndrome is characterized by chronic intrahepatic cholestasis, facial dysmorphism, congenital cardio — vascular system, skeleton and eye changes, by the presence of characteristic histological criteria of morphological examination of liver biopsy and confirmed by molecular genetic studies of gene mutations or JAGGED1 NOTCH2. Diagnostic aspects of this pathology are considered.

Key words: Alagille syndrome, children.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д.мел.н., руководитель центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Михайлюк Кристина Зиновьевна — врач ординатор центра детской гепатологии, аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Дыба Марина Борисовна — к.мел.н., ст.н.с. центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Ткалик Елена Николаевна — мл.н.с. центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Статья поступила в редакцию 24.03.2016 г.

УДК 616-053.1/2-008.6-0.39.42

**О.В. Тяжка, Н.І. Горобець, Т.В. Починок,
А.О. Горобець, Н.М. Горобець, У.В. Гаврилишин, Ю.П. Резніков**

Рідкісні синдроми: клінічний випадок синдрому «котячого крику»

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):94-96; doi 10.15574/PP.2016.66.94

У статті наведено клінічний випадок рідкісного і одного найтяжчих генетичних захворювань, яке потребує проведення генетичного тестування на етапі планування вагітності, — синдрому «котячого крику». При підозрі на будь-які відхилення при проведенні ультразвукового дослідження, в першому триместрі вагітності потрібно обов'язково проводити інвазивну пренатальну діагностику (біопсію ворсин хоріона, амніоцентез, кордоцентез). Одним із популярних і точних методів цитогенетичного дослідження на даний момент являється FISH-метод (флуоресцентна гібридизація in situ). Перевага цього методу полягає в можливості досліджувати не тільки метафазні хромосоми, але й інтерфазні ядра.

Ключові слова: синдром «котячого крику», інвазивна пренатальна діагностика, FISH-метод.

Вступ

Синдром «котячого крику», або синдром Лежена — це рідкісне генетичне захворювання, вперше описане в 1963 р. французьким педіатром Ж. Леженом як синдром, обумовлений делецією, для виникнення якого має значення не величина втраченої ділянки, а її локалізація. Дане захворювання виникає при втраті відповідного локуса 5-ї хромосоми, а саме ділянки 5[5p-(15,1–15,2)]. При втраті іншої ділянки 5-ї хромосоми клінічна картина, характерна для синдрому «котячого крику», не спостерігається. Описані також випадки виникнення синдрому «котячого крику», при яких мутація пов'язана не з делецією вищевказаної ділянки, а з мозаїцизмом по делеції, реципрокною транслокацією короткого плеча 5-ї хромосоми з іншою хромосомою [1].

Популяційна частота синдрому «котячого крику» дорівнює 1:45000. Виникнення даного захворювання в жінок спостерігається частіше, ніж у чоловіків (3:4) [4].

Найбільш характерна клінічна ознака синдрому Лежена — «котячий крик» — плач, що нагадує нявкання кішки. Дане явище виникає внаслідок аномалії гортані: звуження гортані, зменшення розмірів надгортанника, складчастість слизової оболонки гортані, м'якість хрящів. У всіх хворих наявна сукупність різної вираженості фенотипових змін, таких як: місяцеподібне та асиметричне обличчя, переважання розмірів лицьового відділу черепа над мозковим, мікроцефалія, широке перенісся, гіпертелоризм (збільшення відстані між очними щілинами), антимонголоїдний розріз очних щілин, епікант (третя повіка), мікрогнатія (зменшення розмірів щелеп, переважно нижньої), високе («готичне») піднебіння, низько розташовані вуха малих розмірів. У дітей із синдромом Лежена можуть спостерігатись різні вроджені вади розвитку внутрішніх органів (серця, мозку, нирок, травної системи) та опорно-рухового апарату (синдактилія стоп, клишоногість, сколіоз, гіпотонія м'язів). У дітей спостерігається розумова відсталість. Характерною ознакою для новонароджених є низька маса тіла при народженні (2300–2500 г) і подальше відставання у фізичному розвитку [1, 3, 5].

Італійські вчені провели велике наукове дослідження, в якому описали 374 випадки хворих із синдромом Лежена. Пацієнти були з різних країн світу: Італія, США, Вели-

ка Британія і Австралія. У ході дослідження вчені підтвердили, що для всіх хворих із даною аномалією характерно пренатальне і постнатальне відставання в рості, вага цих новонароджених дітей нижча чи близько 5-го перцентилю, а обвід голови менший 2-го перцентилю. Діти погано набирають вагу, що може бути пов'язано з труднощами, які виникають при годуванні внаслідок аномалій будови глотки, надгортанника, й частими шлунково-стравохідними рефлюксами [8].

Тривалість життя цих дітей визначається наявністю і тяжкістю грубих вроджених вад різних органів та систем. Якщо дитина не померла в перші роки життя, то з часом клінічна картина дещо змінюється. У 30–35% випадків «котячий крик» зникає до двох років, а у решти хворих він залишається назавжди. Місяцеподібне обличчя стає довгим і вузьким, очні щілини стають горизонтальнішими, але може розвиватись розбіжна косоокість. Зап'ясткові і пліоснові кістки залишаються вкороченими, унаслідок чого в дітей невеликі долоні та стопи. М'язова гіпотонія з часом змінюється гіпертонією. На тлі цих фізичних метаморфоз, мікроцефалія і розумова відсталість проявляються чіткіше. Мікроцефалія пов'язана переважно зі зменшеними розмірами середнього мозку, мозочка, моста. З'являються клінічні прояви вад розвитку внутрішніх органів [1, 7].

Щодо психомоторного розвитку чітких даних немає. Хворі мають переважно м'який, ласкавий характер, але в 50% випадків може проявлятися гіперактивність та агресивність, що можна виправити, почавши вчасно навчати дитину за допомогою спеціальних освітніх програм для таких хворих. Діти починають пізно говорити, краще розуміють мову, ніж володіють нею. Незважаючи на те, що ці діти можуть мати значну відсталість психічного розвитку, вони можуть опанувати багато навичок у дитинстві і продовжувати вчитися [7, 9].

За наявності в сім'ї випадків хромосомних захворювань слід проводити генетичне обстеження на етапі планування вагітності. У разі підозри на будь-які відхилення при проведенні ультразвукового дослідження, для підтвердження діагнозу потрібно проводити інвазивну пренатальну діагностику, тобто біопсію ворсин хоріона, амніоцентез, кордоцентез. За наявності в сім'ї дітей із синдромом «котячого крику» хворі та їхні батьки повинні пройти цитогенетичне

дослідження, тому що в одного з батьків може бути реци-прокна збалансована транслокація, яка при проходженні через стадію мейозу може обумовити делецію ділянки 5- [5p-15,1-15,2)]. Одним із популярних і точних методів цитогенетичного дослідження на даний момент являється FISH-метод (флуоресцентна гібридизація *in situ*). Перевага цього методу полягає в можливості досліджувати не тільки метафазні хромосоми, але й інтерфазні ядра.

Прогноз для дітей із синдромом «котячого крику» раніше був не оптимістичний. Більшість хворих помирала в перші роки життя внаслідок вад розвитку та супутніх захворювань. Лише близько 10% дітей доживали до підліткового віку [4], проте за останні 10 років значно підвищився рівень виживання і подовжився термін життя таких хворих. Якщо вдалося ліквідувати загрозу для життя в перші роки, то рівень виживання — високий. За даними італійських досліджень, три пацієнти із синдромом «котячого крику» прожили більше 50 років [9].

Специфічного лікування хворих із синдромом «котячого крику» не існує. Основним методом подовження їхнього життя є корекція вад розвитку та ліквідація супутньої патології. Ці діти, як правило, народжуються в стані асфіксії, тому, за необхідності надання невідкладної медичної допомоги (наприклад, інтубація, яка буде утруднена внаслідок аномалій розвитку гортані та надгортаника), можуть виникнути перші проблеми одразу після народження, а також у майбутньому при хірургічних втручаннях унаслідок спроби інтубувати дитину. Можуть з'явитися проблеми з вигодовуванням дитини, проте це спостерігається дуже рідко [7].

Якщо виявлено вроджені вади серця, то слід терміново визначитись із тяжкістю порушень, необхідністю та термінами хірургічної корекції [5, 6].

Оскільки ураження головного мозку внаслідок мутації відбувається на ранніх етапах ембріонального розвитку, діти якнайшвидше мають бути залучені до сучасних психологічних та психоневрологічних реабілітаційних програм. Чим швидше та інтенсивніше діти почнуть навчатись, тим менш тяжкою буде затримка психомоторного розвитку [7].

Клінічний випадок. До неврологічного відділення міської дитячої клінічної лікарні № 4 Солом'янського району була госпіталізована хвора Б., віком 6 місяців. Батьки скаржились на затримку статопсихічного та фізичного розвитку дитини.

З анамнезу відомо, що дитина народилась у благополучній родині, першою дитиною в сім'ї, на 38-му тижні вагітності з нормальним перебігом, шляхом кесаревого розтину, з масою тіла 2450 г, довжиною 48 см, обводом голови 32 см, обводом грудної клітки 34 см. За шкалою

Апгар отримала оцінку 7–8 балів. Пренатально при ультразвуковому дослідженні була діагностована вроджена вада серця — коарктація аорти.

При огляді дитини виявлені: мікроцефалія; правобічна кривошия; антимонголоїдний розріз очних щілин; гіпертелоризм; плоска спинка носа; мікрогнатія; короткі пальці; зниження реакції конвергенції та акомодатції; зміна голосу у вигляді «котячого крику»; зниження м'язового тону; зниження сухожилкових рефлексів (карпорадіального, колінного, ахіллового, підшовного); патологічний рефлекс Бабінського на обох кінцівках; шумне стридорозне дихання. Дитина погано утримувала голову, не переверталася зі спини на живіт, з живота на спину, не сиділа. Обвід голови — 37 см, обвід грудей — 39 см, частота серцевих скорочень — 130 уд. за хв, частота дихання — 32 за хв.

При лабораторному обстеженні виявлені: загальний та біохімічний аналізи крові — без відхилень; глюкоза крові — 4,7 ммоль/л; загальний аналіз сечі — з патологічних домішок виявлені трипельфосфати в значній кількості; копрограма — без змін. При інструментальному обстеженні: електрокардіограма — синусова аритмія; Ехо-кардіографія: вроджені вади серця (відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно, коарктація аорти). Цитогенетичне дослідження за допомогою G-методу (фарбування хромосом): 46, XX, 5p-.

Встановлений клінічний діагноз «Затримка сомато-психічного розвитку у дитини з вторинною мікроцефалією внаслідок хромосомної патології — синдромом «котячого крику»; супутній «Вроджені вади серця: відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно, коарктація аорти, вроджений стридор, правобічна кривошия, дисметаболічна нефропатія».

Дитині призначені лікарські засоби, які стимулюють психомоторний розвиток, комплекс реабілітаційних заходів, щоб забезпечити довше і якісніше життя хворої дитини, враховуючи невиліковність даного синдрому.

Висновки

Синдром «котячого крику» є рідкісним та одним із найтяжчих генетичних захворювань, яке потребує проведення генетичного тестування на етапі планування вагітності. У разі підозри на будь-які відхилення при проведенні ультразвукового дослідження, в першому триместрі вагітності потрібно обов'язково проводити інвазивну пренатальну діагностику (біопсію ворсин хоріона, амніоцентез, кордоцентез). Одним із популярних і точних методів цитогенетичного дослідження на даний момент являється FISH-метод (флуоресцентна гібридизація *in situ*). Перевага цього методу полягає в можливості досліджувати не тільки метафазні хромосоми, але й інтерфазні ядра.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. — Москва: ГеотарМедиа, 2002. — С. 189—191.
2. Гинтер Е.Г. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер. — Москва: Медицина, 2003. — С. 195.
3. Гречанина О.Я. Медицинская генетика / О.Я. Гречанина. — Київ: Медицина, 2007. — С. 321—325.
4. Запорожан В.П. Медицинская генетика / В.М. Запорожан. — Одеса, 2005. — С. 83—84.
5. Педиатрия по Нельсону / Р.Э. Берман, Р.М. Клигман, Хол Б. Рид Элсивер Джексон; пер. с англ. под руководством проф. А.А. Баранова. — Москва, 2009. — Т. 1. — С. 251—260.
6. Сорокман Т.В. Клиническая генетика / Т.В. Сорокман, В.П. Пішак, І.В. Ластівка. — Чернівці: Медуніверситет, 2006. — С. 80.
7. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome / P. Cerruti Mainardi // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2006.
8. Growth charts for cri-du-chat syndrome: an international collaborative study / R.C. Marinescu, P. Cerruti Mainardi, M.R. Collins [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2000.
9. The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register / P. Cerruti Mainardi, G. Pastore, C. Castronovo [et al.] // Eur. J. Med. Genet. — 2006.

Редкие синдромы: клинический случай синдрома «кошачьего крика»

А.В. Тяжкая, Н.И. Горобец, Т.В. Починок, А.А. Горобец, Н.М. Горобец, У.В. Гаврилишин, Ю.П. Резников

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

В статье представлен клинический случай редкого и одного из самых тяжелых генетических заболеваний, которое требует проведения генетического тестирования на этапе планирования беременности, — синдрома «кошачьего крика». В случае подозрения любых отклонений при проведении ультразвукового исследования, в первом триместре беременности нужно обязательно проводить инвазивную пренатальную диагностику (биопсию ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез). Одним из популярных и точных методов цитогенетического исследований на данный момент является FISH-метод (флуоресцентная гибридизация in situ). Преимущество этого метода заключается в возможности исследовать не только метафазные хромосомы, но и интерфазные ядра.

Ключевые слова: синдром «кошачьего крика», инвазивная пренатальная диагностика, FISH-метод.

Rare syndromes: a clinical case of «cat's cry» syndrome

A.V. Tyazhkaia, N.I. Gorobets, T.V. Pochinok, A.A. Gorobets, N.M. Gorobets, U.V. Gavrylyshyn, Yu.P. Reznikov

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

In the article was presented the clinical case of «cat's cry» syndrome as one of the rare and the most severe genetic disease that requires genetic testing at the stage of planning of pregnancy. In case of suspicion of any deviations during the ultrasound in the first trimester of pregnancy it is necessary to carry out invasive prenatal diagnosis (chorionic villus sampling, amniocentesis and cordocentesis). One of the modern and accurate methods of cytogenetic research is currently FISH-method (fluorescent in situ hybridization). The advantage of this method is the ability to investigate not only metaphase chromosomes but also interphase nuclei.

Key words: «cat's cry» syndrome, invasive prenatal diagnosis, FISH-method.

Сведения об авторах:

Тяжкая Александра Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-88.

Починок Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-89.

Горобец Наталья Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел (044) 465-17-89.

Горобец Анастасия Александровна - к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел (044) 465-17-89.

Горобец Наталья Михайловна — к.мед.н., ассистент каф. общей практики - семейной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А.

Резников Юий Петрович — НМУ им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А.

Гаврилишин Ульяна Владимировна - НМУ им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А.

Статья поступила в редакцию 1.03.2016 г.

УДК 616-053.31/.36-056.54:612.65-037

Є.Є. Шунько, О.О. Белова, Ю.Ю. Краснова

Оцінка ризику значної затримки розвитку дітей, які народились з дуже і надзвичайно малою масою тіла

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):97-100; doi 10.15574/PP.2016.66.97

Мета — розробити алгоритм прогнозування значної затримки розвитку дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні за параметрами маси тіла і окружності голови.

Пацієнти та методи. У 126 дітей з дуже (n=92) і надзвичайно (n=34) малою масою тіла при народженні проаналізовано 133 клініко-анамнестичні показники.

Результати. Найбільш значущими прогностичними факторами ризику значної затримки маси тіла при виписці зі стаціонару є значна затримка (менше 3-го перцентиля) на момент госпіталізації до відділення виходжування за масою (інформативність — 4,22), довжиною (3,64) і окружністю голови (2,41), а також затримка (менше 10-го перцентиля) за трьома параметрами при госпіталізації до відділення виходжування (інформативність — 3,80). Найбільш значущими прогностичними факторами ризику значної затримки окружності голови при виписці є затримка за трьома параметрами фізичного розвитку при госпіталізації до відділення виходжування (інформативність — 4,57) і значна затримка при госпіталізації за масою (3,19), довжиною (4,03) і окружністю голови (4,30).

Висновки. Запропоновані моделі прогнозування значної затримки (менше 3-го перцентиля) маси тіла і окружності голови при виписці в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні мають високий рівень значущості (R=0,97 та R=0,94 відповідно), високу (0,94) і середню (0,61) чутливість (відповідно), високу специфічність (0,81 і 0,91 відповідно), що свідчить про можливість застосування розроблених моделей прогнозування в практичній медицині.

Ключові слова: прогнозування, фізичний розвиток, дуже мала маса тіла, надзвичайно мала маса тіла, передчасно народжені діти.

Вступ

Фізичний і нервово-психічний розвиток передчасно народжених дітей є актуальною проблемою неонатології та педіатрії у всьому світі [5, 6, 8, 10, 12, 13]. Особливо важливо вчасно виявити групи ризику щодо несприятливого прогнозу розвитку в дітей з дуже малою (менше 1500 г) і надзвичайно малою (менше 1000 г) масою тіла при народженні для раннього втручання з метою профілактики порушень розвитку дитини і уникнення формування інвалідизації в майбутньому [2, 7, 9, 11, 14, 15]. Затримка постнатального фізичного розвитку прогресивно збільшується від моменту народження і до виписки з неонатологічного стаціонару. Так, затримка на момент виписки зі стаціонару за трьома параметрами (маса, довжина тіла і окружність голови) була у близько 38% дітей з дуже малою і 71% з надзвичайно малою масою тіла при народженні [3].

На подальший фізичний розвиток дітей найбільше впливає динаміка маси тіла та її відповідність гестаційному віку, а на нервово-психічний розвиток — динаміка збільшення окружності голови [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Оптимальними показниками постнатального розвитку є збільшення маси тіла 15 г/кг/добу і окружності голови 0,9 см/тиждень [1]. Діти, які на момент виписки з неонатологічного стаціонару мають значну затримку (менше 3-го перцентиля за перцентильними таблицями) за параметрами маси тіла та/або окружності голови, відносяться до групи ризику щодо несприятливого довготривалого прогнозу фізичного та/або нервово-психічного розвитку [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Мета роботи — розробити алгоритм прогнозування значної затримки постнатального фізичного розвитку за параметрами маси тіла та окружності голови в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні на підставі визначення провідних факторів ризику несприятливого прогнозу.

Матеріали та методи дослідження

У 126 дітей, які народились з дуже малою (n=92) і надзвичайно малою (n=34) масою тіла і знаходились на виходжуванні в дитячій лікарні міста Києва, за даними медичної документації (форма № 097-1/о Виписка з карти розвитку новонародженого і форма № 003/о Медична карта стаціонарного хворого) проаналізовано 133 клініко-анамнестичні показники, у тому числі параметри постнатального фізичного розвитку (відповідність гестаційному віку згідно із перцентильними таблицями), визначено провідні фактори ризику несприятливого прогнозу і розроблено алгоритм прогнозування значної затримки маси тіла та окружності голови на момент виписки зі стаціонару. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програми Statistica 10,0.

Результати дослідження та їх обговорення

Маса тіла дітей при народженні становила від 480 г до 1490 г, гестаційний вік — від 23 до 34 тижнів. Для розробки алгоритму прогнозування значної затримки за параметрами маси тіла і окружності голови в дитини з дуже або надзвичайно малою масою тіла вивчено діагностичну інформативність комплексу 133 ознак, що використовувалися у прогнозуванні даних параметрів. Проведено аналіз клініко-анамнестичних даних 126 дітей. Статистично достовірних відмінностей у прогнозуванні окремо для дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла не виявлено, тому розроблено єдиний алгоритм прогнозування для дітей з масою тіла від 500 г до 1500 г при народженні, окремо для параметрів маси тіла і окружності голови.

При статистичній незалежності ознак, використаних для опису параметрів дітей, одним із простих методів обчислення інформаційної цінності ознак може бути алгоритм, заснований на критерії Стюдента в модифікації Амосова М.М. зі співавторами [2]. Він полягає в порів-

Таблиця 1

Значущість параметрів оцінки для розвитку значної затримки маси тіла при виписці в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні

Коефіцієнт ознаки	Параметри оцінки	Інформативність (значущість)
x ₁	При госпіталізації до відділення виходжування є значна затримка маси тіла (менше 3-го перцентиля)	4,22
x ₂	При госпіталізації до відділення виходжування є затримка розвитку за 3-ма параметрами (масою, довжиною тіла, окружністю голови) (менше 10-го перцентиля)	3,80
x ₃	При госпіталізації до відділення виходжування є значна затримка довжини тіла (менше 3-го перцентиля)	3,64
x ₄	При госпіталізації до відділення виходжування є значна затримка окружності голови (менше 3-го перцентиля)	2,41
x ₅	При народженні є затримка розвитку за 3-ма параметрами (масою, довжиною тіла, окружністю голови) (менше 10-го перцентиля)	2,08
x ₆	При грудному вигодовуванні не було збагачення всього добового об'єму грудного молока (1 пакетик збагачувача на кожні 50 мл молока)	1,70
x ₇	Повністю штучне вигодовування з народження до виписки зі стаціонару	1,30

Таблиця 2

Значущість параметрів оцінки для розвитку значної затримки окружності голови при виписці в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні

Коефіцієнт ознаки	Параметри оцінки	Інформативність (значущість)
x ₁	При госпіталізації до відділення виходжування є затримка розвитку за 3-ма параметрами (масою, довжиною тіла, окружністю голови) (менше 10-го перцентиля)	4,57
x ₂	При госпіталізації до відділення виходжування є значна затримка окружності голови (менше 3-го перцентиля)	4,30
x ₃	При госпіталізації до відділення виходжування є значна затримка довжини тіла (менше 3-го перцентиля)	4,03
x ₄	При госпіталізації до відділення виходжування є значна затримка маси тіла (менше 3-го перцентиля)	3,19
x ₅	Дитина не пройшла скринінг слуху на одне або два вуха	2,99
x ₆	Вроджена пневмонія	2,64
x ₇	Повністю штучне вигодовування з народження до виписки зі стаціонару	1,79

нянні частоти деякого результату у ключовій групі при наявності досліджуваної ознаки (P₁) із середньою частотою цього ж результату у всіх учасників групи, обстежених на даний показник (P₀). Відповідне математичне значення має вигляд:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{\frac{P_1 \cdot P_0}{n_1} + \frac{P_1 \cdot P_0}{n_0}}}$$

де t – «цінність» ознаки (у балах); n₁ й n₀ – середні помилки величин P₁ і P₀.

Серед 133 ознак, для яких обчислювалось значення інформативності, виділено 7 найбільш інформативних параметрів оцінки для прогнозування значної затримки маси тіла (табл. 1) і окружності голови (табл. 2).

Для прогнозування значної затримки (менше 3-го перцентиля) маси тіла при виписці використано сім прогностично важливих факторів (параметрів оцінки). Для кожної дитини підраховано суму балів. Встановлено чітку залежність між величиною суми балів та імовірністю значної затримки маси тіла дитини при виписці. Так, при сумі балів до 1,70 імовірність значної затримки маси тіла при виписці становила близько 0%; від 1,71 до 5,36 балу – 30%; від 5,37 до 7,58 балу – 50%; від 7,59 до 11,02 балу – 70%; від 11,03 до 17,07 балу – 90%; більше 17,08 балу – понад 90%.

Використання методу найменших квадратів дало змогу отримати таку модель прогнозу значної затримки маси тіла при виписці в дитини з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні:

$$y = 1 - e^{-0,05591 \cdot x^{1,38264}}$$

де y – імовірність значної затримки маси тіла при виписці у дитини з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні, а x – сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i$$

де n – кількість ознак, k_i – інформативність ознаки, x_i – коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1 – якщо ознака є, і значення 0 – якщо ознака відсутня.

Таким чином, для таблиці 1 формула для визначення x може бути представлена таким чином:

$$x = 4,22 \cdot x_1 + 3,80 \cdot x_2 + 3,64 \cdot x_3 + 2,41 \cdot x_4 + 2,08 \cdot x_5 + 1,70 \cdot x_6 + 1,30 \cdot x_7$$

Запропонована модель прогнозування значної затримки (менше 3-го перцентиля) маси тіла при виписці в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні має високий рівень значущості (R=0,97), високу чутливість (0,94), високу специфічність (0,81), що свідчить про можливість застосування розробленої моделі прогнозування в практичній медицині (відділеннях виходжування передчасно народжених дітей).

Система бального прогнозування ризику значної затримки (менше 3-го перцентиля) окружності голови при виписці здійснена на 126 спостереженнях за дітьми з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні. Значущість параметрів оцінки визначена залежно від суми набраних балів (табл. 2). Чітка залежність встановлена між величиною суми балів й імовірністю розвитку значної затримки окружності голови при виписці у дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні. Так, при сумі балів до 2,64 імовірність розвитку значної затримки окружності голови при виписці становила близько 0%; від 2,64 до 8,46 балу – 30%; від 8,47 до 15,18 балу – 50%; від 15,19 до 18,73 балу – 70%; від 18,74 до 21,72 балу – 90%; більше 21,72 балу – понад 90%.

Використання методу найменших квадратів дало змогу отримати таку модель прогнозу розвитку значної затримки окружності голови при виписці в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні:

$$y = 1 - e^{-0,00491 \cdot x^{2,04633}}$$

де y – імовірність розвитку значної затримки окружності голови при виписці у дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні, а x – сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i$$

де n – кількість ознак, k_i – інформативність ознаки, x_i – коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1 – якщо ознака є, і значення 0 – якщо ознака відсутня.

Таким чином, для таблиці 2 формула для визначення x може бути представлена таким чином:

$$x = 4,57 \cdot x_1 + 4,30 \cdot x_2 + 4,03 \cdot x_3 + 3,19 \cdot x_4 + 2,99 \cdot x_5 + 2,64 \cdot x_6 + 1,79 \cdot x_7$$

Запропонована модель прогнозування значної затримки (менше 3-го перцентиля) окружності голови при виписці в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні має високий рівень значущості ($R=0,94$), середню чутливість (0,61), високу специфічність (0,91), що свідчить про можливість застосування розробленої моделі прогнозування в практичній медицині (відділеннях виходжування передчасно народжених дітей).

Висновки

Прогнозування затримки фізичного розвитку дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні має важливе значення для своєчасної профілактики та системи раннього втручання.

Найбільш значущими прогностичними факторами ризику значної затримки маси тіла при виписці зі стаціонару є значна затримка (менше 3-го перцентиля) на момент госпіталізації до відділення за кожним параметром (масою (інформативність — 4,22), довжиною (3,64) і окружністю голови (2,41)), а також затримка (менше 10-го перцентиля) за трьома параметрами при госпіталізації до відділення виходжування (інформативність — 3,80).

Найбільш значущими прогностичними факторами ризику значної затримки окружності голови при виписці є затримка (менше 10-го перцентиля) за трьома параме-

трами фізичного розвитку при госпіталізації до відділення виходжування (інформативність — 4,57), і значна затримка (менше 3-го перцентиля) при госпіталізації за кожним параметром окремо — за масою (3,19), довжиною (4,03) і окружністю голови (4,30).

Запропонована модель прогнозування значної затримки (менше 3-го перцентиля) маси тіла при виписці в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні має високий рівень значущості ($R=0,97$), високу чутливість (0,94), високу специфічність (0,81), що свідчить про можливість застосування розробленої моделі прогнозування в практичній медицині (відділеннях виходжування передчасно народжених дітей) для своєчасного застосування комплексу профілактичних втручань.

Запропонована модель прогнозування значної затримки (менше 3-го перцентиля) окружності голови при виписці в дітей з дуже і надзвичайно малою масою тіла при народженні має високий рівень значущості ($R=0,94$), середню чутливість (0,61), високу специфічність (0,91), що свідчить про можливість застосування розробленої моделі прогнозування в практичній медицині (відділеннях виходжування передчасно народжених дітей) для своєчасного застосування комплексу профілактичних втручань.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці ефективних стратегій профілактики затримки постнатального фізичного розвитку, що сприятиме оптимальному нервово-психічному розвитку, профілактиці інвалідизації з дитинства та інтеграції дитини з дуже і надзвичайно малою масою тіла в суспільство.

ЛІТЕРАТУРА

- Аналіз особливостей постнатального фізичного розвитку дітей з дуже малою масою тіла при народженні в умовах відділення інтенсивної терапії та виходжування новонароджених / Є.Є. Шунько, О.О. Белова, Р.В. Путкардазе [та ін.] // Современная педиатрия. — 2016. — № 2 (74). — С. 11—14.
- Аналіз перинатальної патології дітей, які народились з дуже малою масою тіла, і стану здоров'я їх матерів / Є.Є. Шунько, О.О. Белова, О.Т. Лакша [та ін.] // Здоровье женщины. — 2016. — № 1 (107). — С. 176—179.
- Белова О.О. Постнатальний фізичний розвиток дітей з дуже малою і надзвичайно малою масою тіла / О.О. Белова // Современная педиатрия. — 2015. — № 8 (72). — С. 50—53.
- Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: навч. посібник для студ. вищ. навч. закл.: у 10 кн. / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. — Київ: Вища шк., 2003 — Кн. 5: Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. — 2003. — 350 с.
- Квашнина Л.В. Дети первых пяти лет жизни: основные показатели в контексте достижения Целей Тысячелетия в Украине. Часть I / Л.В. Квашнина, Е.Е. Шунько, И.Н. Матвиенко // Перинатология и педиатрия. — 2015. — № 4 (64). — С. 69—73.
- Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубококонедоношенных детей / Ю.В. Курносов, Н.Б. Мерзлова, Л.Н. Винокурова [и др.] // Детская больница. — 2013. — № 2. — С. 3—5.
- Шляхи розвитку неонатології в Україні у XXI столітті — впровадження світових стандартів надання медичної допомоги глибоконедоношеним дітям та їх подальша медико-соціальна реабілітація / Є.Є. Шунько, О.Т. Лакша, О.О. Белова [та ін.] // Современная педиатрия. — 2010. — № 1 (29). — С. 10—12.
- Яблонь О.С. Надзвичайно мала маса тіла при народженні — катамнез якості життя / О.С. Яблонь, Д.Ю. Власенко // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. — 2014. — Т. IV, № 2(12). — С. 62—68.
- Яблонь О.С. Реалії та перспективи виходжування новонароджених з дуже малою масою тіла / О.С. Яблонь // Здоров'я України. — 2012. — № 3. — С. 28—29.
- Antenatal and Postnatal Growth and 5-Year Cognitive Outcome in Very Preterm Infants / M. Leppanen, H. Lapinleimu, A. Lind [et al.] // Pediatrics. — 2014. — Vol. 133, № 1. — P. 63—70.
- Doyle L.W. Long-term Neurologic Outcome for the Very Preterm Growth-Restricted Fetus / L.W. Doyle // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127, № 4. — P. e1048—e1049.
- Growth of Extremely Preterm Survivors From Birth to 18 Years of Age Compared With Term Controls / Gehan Roberts, Jeanie Cheong, Gillian Opie [et al.] // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131, № 2. — P. e439—e445.
- Hayes B. Behavioural and emotional outcome of very low birth weight infants — literature review / B. Hayes, F. Sharif // The Journal of Maternal—Fetal and Neonatal Medicine. — 2009. — Vol. 22, № 10. — P. 849—856.
- Infant Growth Before and After Term: Effects on Neurodevelopment in Preterm Infants / M.B. Belfort, S.L. Rifas-Shiman, T. Sullivan [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 128, № 4. — P. e899—e906.
- Intrauterine, Early Neonatal and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support / A.R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123, № 1. — P. e101—e109.

Оценка риска значительной задержки физического развития детей, рожденных с очень и экстремально низкой массой тела*Е. Е. Шунько, Е. А. Белова, Ю. Ю. Краснова*

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

Цель — разработать алгоритм прогнозирования значительной задержки развития детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении по параметрам массы тела и окружности головы.**Пациенты и методы.** У 126 детей с очень ($n=92$) и экстремально ($n=34$) низкой массой тела при рождении проанализированы 133 клинико-анамнестические показатели.**Результаты.** Наиболее значимыми прогностическими факторами риска значительной задержки массы тела при выписке из стационара являются значительная задержка (меньше 3-го перцентиля) на момент поступления в отделение выхаживания по массе (информативность — 4,22), длине (3,64) и окружности головы (2,41), а также задержка (меньше 10-го перцентиля) по трем параметрам при поступлении в отделение выхаживания (информативность — 3,80). Наиболее значимыми прогностическими факторами риска значительной задержки окружности головы при выписке являются задержка по трем параметрам физического развития при поступлении в отделение выхаживания (информативность — 4,75) и значительная задержка при поступлении по массе (3,19), длине (4,03) и окружности головы (4,30).**Выводы.** Предложенные модели прогнозирования значительной задержки (меньше 3-го перцентиля) массы тела и окружности головы при выписке у детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении имеют высокий уровень значимости ($R=0,97$ и $R=0,94$ соответственно), высокую (0,94) и среднюю (0,61) чувствительность (соответственно), высокую специфичность (0,81 и 0,91 соответственно), что свидетельствует о возможности использования разработанных моделей прогнозирования в практической медицине.**Ключевые слова:** прогнозирование, физическое развитие, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, преждевременно рожденные дети.**Value the risk of significant developmental delays in infants with very low and extremely low birth weight***Ye. Ye. Shunko, O. O. Bielova, Yu. Yu. Krasnova*

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

Purpose — to develop an algorithm for forecasting significant developmental delays in infants born with very low and extremely low birth weight using body weight and head circumference parameters.**Patients and methods.** 126 infants with very low ($n=92$) and extremely low ($n=34$) birth weight analysed by 133 clinical and anamnestic indicators.**Results.** Major forecast risk factors of significant body weight delays at hospital discharge are significant delays (below 3rd percentile) at admission to special care nursery in weight (informative value — 4.22), length (3.64) and head circumference (2.41), and delays (below 10th percentile) by three parameters at admission to special care nursery (informative value — 3.80). Major forecast risk factors of significant head circumference delays at hospital discharge are delays in three physical development parameters at admission to special care nursery (informative value — 4.75) and significant delays at admission in weight (3.19), length (4.03) and head circumference (4.30).**Conclusions.** Suggested forecast models of significant delays (below 3rd percentile) in body weight and head circumference at hospital discharge in infants with very low and extremely low birth weight have a high level of significance ($R=0.97$ and $R=0.94$ respectively), high (0.94) and medium (0.61) sensitivity (respectively), high specificity (0.81 and 0.91 respectively), which indicates the possibility of use of developed forecast models in practical medicine.**Key words:** forecast, physical development, very low birth weight, extremely low birth weight, premature infants.**Сведения об авторах:****Шунько Елизавета Евгеньевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 236-09-61.**Белова Елена Александровна** — аспирант кафедры неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 236-09-61.**Краснова Юлия Юрьевна** — к.мед.н., доц. каф. неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 236-09-61.

Статья поступила в редакцию 10.05.2016 г.

УДК 616-008.9-053.2+612.015.3-053.2+612.015.11-053.2

О.В. Тяжка, Я.М. Загородня

Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):101-105; doi 10.15574/PP.2016.66.101

У статті висвітлено проблему перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в патогенезі захворювань дітей. Наведено дані літератури про перебіг вільнорадикальних реакцій перекисного окислення ліпідів і роль антиоксидантної системи крові в підтриманні гомеостазу організму.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система крові, діти.

Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) є одним із найважливіших окислювальних процесів в організмі людини. На сьогодні існує багато досліджень, які свідчать, що виникнення та розвиток різноманітних патологій супроводжуються активацією вільнорадикальних реакцій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [32]. ПОЛ — це окислювальна деградація ліпідів, яка відбувається під дією вільних радикалів і є однією з основних причин пошкодження клітинних мембран та подальшої загибелі клітин унаслідок впливу активних форм кисню. Цей процес регулює ліпідний склад біомембран і мембраноасоційованих ферментів, бере участь у синтезі лейкотрієнів, простагландинів, метаболізм катехоламінів та стероїдних гормонів, впливає на проникність мембран і транспорт речовин через них [8]. Вільні радикали — це молекули з неспареними електронами, які знаходяться на зовнішній оболонці атома або молекули та мають виражену шкідливу дію на клітинні макромолекули.

Основним ініціатором вільнорадикального окислення є активні форми кисню (АФК), які можуть зростати під дією несприятливих факторів і спричиняти оксидативний стрес. Унаслідок оксидативного стресу в організмі відбувається накопичення токсичних продуктів ПОЛ, які зумовлюють метаболічні порушення в організмі, порушення функціонального стану різних систем і зміни імунного статусу. Проте процес ПОЛ властивий нормальним тканинам організму та відбувається при відновленні ліпідних і білкових мембранних структур, синтезі багатьох біологічно активних речовин (простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів, глюкокортикоїдів, прогестерону та ін.), бере участь у процесі регуляції поділу клітин, модуляції апоптозу, забезпечує цитотоксичну дію фагоцитів, запобігає злоякісному перетворенню клітин. ПОЛ є основним показником стійкості організму, його адаптаційних можливостей до впливу несприятливих умов. В організмі існує динамічна рівновага між утворенням вільних радикалів та їх нейтралізація за допомогою антиоксидантної системи (АОС).

Активні форми кисню, які утворюються в процесі оксидативного стресу, пошкоджують усі біологічні структури. АФК стимулюють прямий Ca^{2+} — незалежний вихід гістаміну та інші специфічні реакції, які призводять до вивільнення гістаміну. АФК із клітин шляхом простої дифузії або по аніонних каналах поступають у позаклітинний простір та плазму [16]. Наслідки їх шкідливого впливу залежать від молекул мішеней та природи АФК. Продукти, які утворюються внаслідок активації ПОЛ, є нестійкими сполуками, які піддаються окислювальній деструкції та мають цитотоксичну і мутагенну дію, що призводить до порушення метаболізму клітин, активації цитозольних і мембранних ферментів та навіть до загибелі клітини [12, 33].

Багаточисельні механізми утворення АФК, складність визначення короткоживучих кисневих радикалів, різноманітність і взаємозалежність роботи антиоксидантів, ускладнюють діагностику оксидативного стресу та проведення терапії [21]. У літературі висвітлено дані про залучення АФК до патогенезу таких патологічних процесів, як запальні, гепатотоксичні, постішемичні та реперфузійні порушення. Для дослідження оксидативного стресу використовуються показники ПОЛ. При активації ПОЛ окислюються ненасичені жирні кислоти, що призводить до порушення цілісності та функціонування біологічних мембран. Під час цього процесу з молекул ліпідів утворюються ліпідні радикали, які поступово руйнуються. До ПОЛ найбільш схильний фосфоліпідний шар мембрани, що пояснюється здатністю вступати в ланцюгові реакції аутоокислення поліненасичених жирних кислот із первинними вільними радикалами [33, 38, 40]. Фосфоліпідний шар мембрани є активатором і середовищем для ферментних реакцій клітин, тому при втраті фосфоліпідів знижується або повністю втрачається активність мембранних ферментів. Отже, фосфоліпідний шар мембрани виконує роль середовища для ферментів, рецепторів та каналів клітини, а також є бар'єром для гідрофільних молекул та іонів [40]. Унаслідок пошкодження фосфоліпідного шару підвищується проникність мембран, що призводить до посиленого виведення білка з клітин і порушення процесів детоксикації екзогенних, ендогенних речовин та продуктів обміну в ендоплазматичному ретикулумі [33, 36, 40].

АФК здатні викликати деструкцію не тільки ліпідів, але й білків плазматичних мембран, що призводить до їх деполімеризації та лізису клітин. Білки мембран виконують роль мембранних насосів та забезпечують її вибіркочуву проникність. Під дією АФК відбувається модифікація білків зі зміною їх структури та видалення їх за допомогою окислення чи перегрупування дисульфідних зв'язків [36, 38, 39]. Окислення білків відбувається під дією АФК, вільного кисню O_2 та його радикала OH . Вільні радикали сприяють окислювальній деструкції білків, порушенню структур ДНК та РНК, а також зниженню ферментативної активності мембран. Унаслідок взаємодії з оксидом азоту утворюються пероксиднітрити, які блокують ферменти дихального ланцюга мітохондрій, порушують гомеостаз кальцію, активують внутрішньоклітинні ліпази, що призводить до загибелі клітини [10, 21].

Порушення стабільного рівня ПОЛ залежить від декількох причин, зокрема, надмірне надходження продуктів ПОЛ, які перевищують фізіологічні можливості антиоксидантної системи (АОС) організму, зниження її активності, попередження пероксидації шляхом взаємодії з АФК, вплив на якісний склад біологічних мембран і стабілізація мембранних структур клітини.

До окислювальних компонентів належать молекулярний кисень, перекис водню, гідроперекиси, гідроксильний радикал, супероксиданіон радикал, вільні іони металів [16, 33, 40]. До продуктів ПОЛ належать малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та шифові основи.

ДК є первинними продуктами ПОЛ. Це — токсичні метаболіти, які ушкоджують ліпопротеїди, білки, нуклеїнові кислоти та ферменти. Під час вільнорадикального окислення арахідонової кислоти відбувається відрив водню в альфа-положенні у відношенні до подвійного зв'язку, що призводить до переміщення цього подвійного зв'язку з утворенням ДК. Ліпопероксидази є дуже нестійкими сполуками та під дією окисної дегенерації накопичуються вторинні продукти окислення, найбільш важливим ненасиченим діальдегідом є МДА.

МДА — це альдегід із формулою $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$. Утворюються в організмі при деградації поліненасичених жирів під дією АФК. МДА, вступаючи в реакцію з тіобарбітуровою кислотою, яка при високій температурі та кислому значенні рН перебігає з утворенням забарвленого триметинового комплексу, максимум поглинання якого припадає на 533 нм, та за допомогою спектрофотометричного аналізу визначається його вміст у сироватці крові. Продуктами взаємодії МДА з аміновмісними сполуками є шифові основи.

Шифові основи є кристалічними або олієподібними речовинами, нерозчинними у воді, але розчинними в органічних розчинниках. Слабкі основи в безводному середовищі утворюють солі з кислотами, у водних розчинах кислот гідролізуються до аміну та альдегіду, у лужних розчинах більшість шифових основ стійкі. Шифові основи утворюються в результаті зворотної реакції між карбонільною групою альдегіду або кетону з вільною аміногрупою. Накопичення шифових основ дестабілізує мембрани клітин і спричиняє їх деструкцію.

Рівновага окислювальних та антиоксидантних продуктів є важливою складовою гомеостазу організму. У фізіологічних умовах рівень ПОЛ підтримується завдяки рівновазі системи прооксидантів та антиоксидантів. При патологічних станах у дітей спостерігається ПОЛ, зокрема збільшення рівня МДА та ДК і зниження активності антиоксидантних компонентів — каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази.

До продуктів АОС належать такі ферменти, як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза. Антиоксиданти гальмують вільнорадикальне неферментне окислення ненасичених жирних кислот, амінокислот і вуглеводів [1, 2, 14, 28].

Супероксиддисмутаза (СОД) — це фермент класу оксидоредуктаз, який каталізує дисмутацію радикалів O_2^- та перешкоджає перетворенню супероксидного аніон-радикалу у високотоксичний гідроксильний радикал. СОД активує трансформацію супероксидних аніонів (іон молекули кисню з непарним електроном) у кисень та перекис водню, які не такі небезпечні для організму. Цей фермент служить акцептором вільних кисневих радикалів, який гальмує ПОЛ і білків. СОД є білком, який складається з двох субодиниць, кожна з яких містить по одному атому цинку, міді та кобальту. Фізіологічна функція цього ферменту полягає в захисті клітин від вільного радикального окислення. Джерелами супероксидних радикалів є мітохондрії, деякі флавіновмісні оксидоредуктази, які локалізуються в цитозолі, такі як ксантиноксидаза, альдегідоксидаза, дегідрооротатдегідрогеназа. В цитозолі O^- -радикали можуть утворюватися також у процесах аутоокислення деяких білків і низькомо-

лекулярних метаболітів, таких як катехоламіни та гідрокінони та інші. В умовах нормального обміну СОД підтримує стаціонарну концентрацію супероксидних радикалів на певному рівні, захищаючи клітинні структури від шкідливої дії як радикалів кисню, так і від появи гідроксильних радикалів. СОД у крові як первинний антиоксидант контролює та підтримує норму вільних радикалів, деактивує активні форми кисню. Враховуючи те, що після розпаду АФК утворюється перекис водню, який може пошкодити молекули СОД, функціонування СОД завжди відбувається з каталазою, яка розщеплює перекис водню на кисень і воду. Концентрація СОД та каталази пов'язані між собою, а рівень одного ферменту впливає на рівень іншого. Відомо 3 ізоферменти СОД у крові: мідь-цинквмісна СОД-1, яка міститься в цитоплазмі, марганецьвмісна СОД-2 розміщена в мітохондріях, мідь-цинквмісна СОД-3 позаклітинна розміщена в лімфі, плазмі та синовіальній рідині. Мідь-цинквмісні та марганецьвмісні ензими знаходяться в еритроцитах. СОД дуже активний у печінці, наднирниках, селезінці та нирках. СОД у крові впливає на велику кількість фізіологічних процесів в організмі, таких як антиоксидантний контроль, нейтралізація ПОЛ, розщеплення холестерину, профілактика некрозу епітелію, контроль пігментації та захист від гіперпігментації, бере участь у нормалізації роботи статевих залоз. СОД виконує такі основні функції: гепатопротекторну, кардіопротекторну, регенеруючу, радіопротекторну, проти-запальну та противірусну.

У літературі є дані про зміну активності еритроцитарної СОД у процесах старіння, таких захворюваннях, як гемолітична анемія, ішемія, та деяких неврологічних захворюваннях. Супероксидні радикали відіграють активну роль у розвитку запальних процесів, виконуючи проти-запальну функцію. Підвищення рівня СОД спостерігається при гепатитах, залізодефіцитній анемії, ураженні паренхіми нирок та ниркових клубочків, у т.ч. при діабетичній нефропатії, ерозивно-деструктивному поліартриті, ревматоїдному артриті, при інфаркті міокарда в стадії реперфузії, сепсисі.

Наступний фермент АОС, з яким функціонує СОД, є каталаза, яка розкладає перекис водню, що утворюється в процесі біологічного окислення на воду та молекулярний кисень $2\text{H}_2\text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. Каталаза — це тетрамерний гемвмісний білок, який утворюється в цитозолі у вигляді мономерів, які не містять гем, далі мономері переносяться в просвіт пероксисом і перетворюються в тетрамери в присутності гема. Біологічна роль каталази полягає в деградації перекису водню, який утворюється в клітинах під дією флавопротеїнових оксидаз (ксантиноксидази, глюкозооксидази, моноамінооксидази) та забезпеченні ефективного захисту клітинних структур від руйнування їх перекисом водню. Цей фермент є компонентом комплексного ферментативного захисту організму від дії токсичних сполук кисню. За наявності перекису водню каталаза окислює низькомолекулярні спирти та нітрили і бере участь у процесі клітинного дихання. Каталаза міститься в пероксисомах і мікротільцях клітини. Молекула каталази складається з чотирьох субодиниць, які містять залізо-порфіриновий комплекс. Найбільший рівень активності каталази — 60% від її загальної активності, спостерігається в печінці, високий рівень ферменту виявлено в нирках, лейкоцитах, еритроцитах. Найменша ензиматична активність каталази спостерігається в нервових тканинах, зокрема головному мозку. Концентрація каталази регулюється залежно від метаболічних потреб клітини, пов'язана з кисневим метаболізмом. Цей фермент відсутній в анаеробних

умовах та активується киснем, який діє непрямым шляхом, рівень каталази регулюється рівнем перекису водню. При генетично обумовленій недостатності каталази виникає акаталазія — спадкове захворювання, яке клінічно проявляється виразками на слизовій оболонці ротової порожнини та носа, випадінням зубів, атрофічними змінами альвеолярних перегородок.

Глутатіон, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза становлять глутатіонову АОС, в якій глутатіон захищає клітини від токсичних агентів та визначає редокс-статус внутрішньоклітинного середовища. Глутатіонпероксидази — це селеномістні тетрамерні глікопротеїни, локалізовані переважно в цитозолі клітин, але можуть знаходитися в мікросомах у невеликій кількості. Глутатіонпероксидази є групою антиоксидантних ферментів, які каталізують реакції взаємодії глутатіону з гідроперекисами жирних кислот із перекисом водню. Це одні з основних ферментів антиоксидантної системи організму, які руйнують та інактивують перекис водню та пероксидні радикали — токсичні з'єднання кисню. Висока концентрація глутатіону в клітині забезпечує відновлення дисульфідних зв'язків (S-S), які утворюються між цистеїнами цитозольних білків. Відновлена форма глутатіону (GSH) під дією глутатіонпероксидази перетворюється в окислену форму (GSSG). Окислений глутатіон відновлюється під дією глутатіонредуктази, постійно знаходиться в клітині в активному стані та індукується при оксидативному стресі. Співвідношення відновлений/окислений глутатіон усередині клітини є одним із найважливіших показників, який вказує на рівень внутрішньоклітинної токсичності, тобто свідчить про рівень оксидативного стресу. Каталітична активність глутатіонпероксидаз пов'язана з мікроелементом — селеном, який є структурним компонентом активного центру цієї групи ферментів.

Глутатіон — це біологічно активний пептид, який складається із залишків гамма-глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину. Відновлена форма глутатіону захищає SH-групи білків від окислення різними окислювальними чинниками. Механізм дії полягає в окисненні SH-групи глутатіону з утворенням окисненої форми та збереженням SH-груп білків в активній відновленій формі. Глутатіон входить у гаммаглутамілтрансферазний цикл, беручи участь у транспорті амінокислот через плазматичні мембрани ентероцитів, клітин нирок та мозку. Глутатіон є кофактором оксидоредуктаз — гліоксилази та формальдегіддегідрогенази. Під дією ферменту глутатіонтрансферази шляхом кон'югації з глутатіоном відбувається знешкодження ксенобіотиків, деяких ліпопротеїнів, також відбувається активація деяких ендогенних метаболітів: естрадіолу, простагландинів, лейкотрієнів [6, 10].

Антиоксиданти поділяються на жиророзчинні та водорозчинні, біологічного та синтетичного походження. До жиророзчинних антиоксидантів належать токоферолі, убіхінони (коензим Q), вітаміни К та Р, білірубін, білівердин, фосфоліпіди та деякі стероїдні гормони. Серед водорозчинних антиоксидантів — тіосульфат натрію, нуклеофільні з'єднання, сечовина, глутатіон, цистеїн, аскорбінова, лимонна та нікотинові кислоти, оксипиридини, нуклеофільні з'єднання. У медичній практиці широко використовуються синтетичні антиоксиданти: барбітурати, бета-меркаптоетиламіни, феноли, органічні з'єднання сірки та інші [16, 33, 38, 42]. Наприклад, біологічний оксидант — токоферол взаємодіє з продуктами або каталізаторами вільнорадикального окислення, такими як гідроперекиси та активні радикали, і блокує каталізатори вільнорадикального окислення — іони металів змінної

валентності. Основний механізм дії антиоксидантного захисту організму забезпечується дією специфічної ферментативної або неферментативної АОС та полягає в зниженні рівня АФК та утворення радикалів унаслідок розриву ланцюгів вільнорадикальних реакцій та зв'язування металів змінної валентності (мідь, залізо) з трансферіном і лактоферіном, що перешкоджає їх участі у вільнорадикальних реакціях. Дія неспецифічної АОС полягає в запобіганні утворення АФК [1, 7, 33, 35]. Білок церулоплазміну відіграє важливу роль в антиоксидантній активності сироватки крові, зв'язує та переносить іони міді, які мають прооксидантну активність, окислюючи двовалентне залізо до тривалентного, яке надалі зв'язується трансферіном і переноситься в клітини кісткового мозку та в інші тканини. Тривалентне залізо, зв'язане з трансферіном та феритином, не бере участі в реакціях, які призводять до утворення вільних радикалів [31].

Механізми захисту від окислювального стресу, кількісний склад та активність компонентів АОС у дітей відрізняються від АОС у дорослого. За даними багатьох авторів, для новонароджених характерний низький рівень вітаміну Е, бета-каротину, трансферіну, церулоплазміну, знижена активність антиоксидантних ферментів — супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Для дітей характерне зниження ферооксидазної та залізов'язуючої антиоксидантної активності, але у новонароджених, особливо в недоношених, вища загальна радикалзв'язуюча здатність плазми крові. Антиоксидантна активність сироватки крові визначається її здатністю пригнічувати Fe^{2+} -індуковане ПОЛ, у дітей вона є суттєво вищою, ніж у дорослих, що, ймовірно, можна пояснити здатністю організму новонародженої дитини протидіяти агресивній дії O_2 . У новонароджених вищий рівень вітаміну С і білірубіну порівняно з дорослими [31].

Стан ПОЛ та АОС широко вивчалися при різних патологічних станах у дітей. Посилення ПОЛ (підвищення рівня МДА, ДК) та зниження показників АОС (зниження рівня каталази, СОД, глутатіонпероксидази) спостерігається у дітей при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, таких як гастродуоденіт, панкреатит, гепатити; при ювенільному ревматоїдному артриті [9]; гострому гломерулонефриті та хронічному пієлонефриті [17, 20]; нефробластмі та ретинобластмі [5]; алергічній аномалії конституції та дерматореспіраторному синдромі; цукровому діабеті I типу та діабетичній ангіопатії [32]; запальних та дегенеративних захворюваннях опорно-рухового апарату; онкологічних захворюваннях; термічних ураженнях, різних інтоксикаціях, шоку різного генезу. Спостерігається посилення ПОЛ і зниження активності АОС у дітей в гострий період різних інфекційних захворювань, зокрема при вірусних гепатитах А, В, С [18], харчових токсикоінфекціях [19], шигельозі, черевному тифі, дифтерії, гострих респіраторних вірусних інфекціях [24], менінгітах, енцефалітах.

У літературі є дані про підвищення рівня ПОЛ у сироватці крові та спинномозковій рідині в новонароджених із постгіпоксичною енцефалопатією, причому в недоношених новонароджених спостерігається вищий рівень МДА, ДК і шифових основ порівняно з доношеними новонародженими. У новонароджених із хронічною гіпоксією відмічається знижений рівень каталази еритроцитів і сироватки крові.

До підвищеного утворення продуктів ПОЛ призводять деякі лікувальні процедури: оксигенотерапія, гіпербарична оксигенація, променева терапія, лазерна корекція зору та прийом препаратів із прооксидантними властивостями,

а також несприятливі фактори оточуючого середовища, вплив ультрафіолетового опромінення. У розвитку патологій відіграють значну роль проміжні та кінцеві продукти ПОЛ, яким притаманні мутагенні та цитотоксичні ефекти [8].

У літературі є дані про підвищення рівня ПОЛ у новонароджених з кон'югаційною жовтяницею. Проте дані про вплив білірубину на процеси вільнорадикального окислення неоднозначні, одні автори вважають, що гіпербілірубінемія підвищує утворення продуктів ПОЛ, інші вказу-

ють, що білірубін має антиоксидантний ефект [7]. У доношених новонароджених без супутньої патології транзиторна активація ПОЛ не потребує лікування та сприяє зменшенню транзиторної гіпербілірубінемії. Однак на сьогодні немає даних щодо дослідження показників ПОЛ та АОС крові у дітей з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею. Зважаючи на це, актуальним є дослідження патогенетичної ролі процесів ПОЛ і стану АОС крові в дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов Н.И. Антиоксидантная защита при гематурии у детей / Н.И. Аверьянов, Е.А. Вельдер // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 1. — С. 31—33.
2. Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г.И. Клебанов, Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — Москва: Медицина, 1999.
3. Антиоксидантная недостаточность у детей с вегетативными дисфункциями и ее коррекция антиоксидантным комплексом Три Ви Плюс / Н.В. Хайтович, О.В. Чернышова, А.П. Бурлака, Е.П. Сидорик // Перинатология та педіатрія. — 2003. — № 4. — С. 99—103.
4. Бабінцева А.Г. Гіпоксична енцефалопатія передчасно народжених дітей: стан антиоксидантного захисту організму в ранньому неонатальному періоді / А.Г. Бабінцева // Перинатология та педіатрія. — 2004. — № 1. — С. 12—14.
5. Байкова В.Н. Влияние бета-каротина на некоторые показатели системы свободнорадикального перекисного окисления липидов при комплексном лечении детей с ретинобластомой / В.Н. Байкова, Л.А. Дурнов, Б.М. Белкина // Педиатрия. — 1999. — № 3. — С. 94—96.
6. Боечко Ф.Ф. Основні біохімічні поняття, визначення і терміни / Ф.Ф. Боечко, Л.О. Боечко. — Киев, 1993. — 530 с.
7. Взаимосвязь интенсивности свободнорадикального окисления с уровнем билирубина при поражении гепатобилиарной системы / А.А. Давыдов, Г.И. Жидовинов, Г.А. Адельшина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — № 7. — С. 11—13.
8. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. — Москва: Наука, 1972. — 252 с.
9. Глебова Л.П. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей, хворих на ревматоїдний артрит / Л.П. Глебова, О.І. Мельник, В.В. Абабах // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 6. — С. 58.
10. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Губський. — Київ-Тернопіль, 2000. — 508 с.
11. Добрянський Д.О. Перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист і легеневе ураження у новонароджених дітей / Д.О. Добрянський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 6. — С. 15—21.
12. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 561—581.
13. Значення харчової алергії, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту у формуванні різних варіантів порушення стану підшлункової залози у хворих з поєднаною патологією органів травлення / Л.С. Бондар, С.П. Артеменко, І.В. Дегонська [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 5. — С. 8—10.
14. Казимирко В.К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев // Здоров'я України. — 2004. — № 13—16 (98—101) Липень — Серпень. — С. 34—36.
15. Каримов И.З. Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов в развитии метаболической интоксикации при патологии (обзорная статья) / И.З. Каримов // Лабораторная диагностика. — 2005. — № 1. — С. 7—13.
16. Курський М.Д. Біомембранологія / М.Д. Курський, С.М. Кучеренко. — Київ: Вища школа, 1993. — 260 с.
17. Кушніренко С.В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей, хворих на хронічний пієлонефрит / С.В. Кушніренко // Перинатология та педіатрія. — 2003. — № 1. — С. 32—35.
18. Мансурова Ф.Х. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническим гепатитом С / Ф.Х. Мансурова, Х.Ш. Мугихова, С.О. Олимова // Клиническая медицина. — 2005. — № 5. — С. 39—42.
19. Нагоев Б.С. Содержание малонового диальдегида и церулоплазмينا в плазме крови у больных с пищевыми токсикоинфекциями / Б.С. Нагоев, М.Ю. Маржохова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 7. — С. 16—18.
20. Одинець Ю.В. Роль і місце мембраностабілізуючої терапії в лікуванні гострого гломерулонефриту у дітей / Ю.В. Одинець, К.К. Ярова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 2. — С. 64.
21. Осипов А.Н. Активные формы кислорода и их роль в организме / А.Н. Осипов, О.А. Азизова, Ю.А. Владимиров // Успехи биологической химии. — 1990. — № 31. — С. 180—208.
22. Особливості метаболізму ліпідів у дітей з частими респіраторними захворюваннями / К.Д. Дука, О.С. Кореню, А.О. Єфанова [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 5. — С. 60.
23. Погурська С.О. Дисбаланс перекисного окислення ліпідів — системи антиоксидантного захисту — як ланка патогенезу хронічного, рецидивуючого бронхіту на фоні сидеропенії у дітей / С.О. Погурська // Современная педиатрия. — 2005. — № 2 (7).
24. Показники імунітету, ліпідного обміну і структурно-функціонального стану клітинних мембран у дітей, які часто хворіють на ГРВІ / Т.В. Починок, Л.І. Омельченко, В.П. Чернишов [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1995. — № 6. — С. 10—14.
25. Світайло О.А. Антиоксидантні препарати в лікуванні та профілактиці алергічного діатезу / О.А. Світайло // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 6. — С. 63—64.
26. Світайло О.А. Стан системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей з алергічним діатезом / О.А. Світайло // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1999. — № 6. — С. 16—18.
27. Снеткова Н.С. Влияние окислительных процессов на течение дерматореспираторного синдрома у детей / Н.С. Снеткова // Врачебная практика. — 2004. — № 5. — С. 23—25.
28. Ткаченко Г.М. Стан прооксидантної та антиоксидантної систем крові дітей, що проживають в екологічно несприятливому регіоні / Г.М. Ткаченко, Н.М. Скалецька // Environment & Health. — 2009. — № 3. — С. 23—26.
29. Файзиев Х.Н. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при внутрибольничной пневмонии у детей грудного возраста и принципы патогенетической терапии / Х.Н. Файзиев, А.А. Алиев, Ш.Т. Искадаров // Педиатрия. — 2001. — № 1. — С. 97.

30. Файзулина Р.А. Влияние микроэлементарных нарушений на состояние перекисного окисления липидов при хроническом гастроудените у детей / Р.А. Файзулина // Педиатрия. — 2002. — №3. — С. 44—48.
31. Шилина Н.М. Механизмы антиоксидантной защиты у детей / Н.М. Шилина // Вопросы питания. — 2009. — Т. 78, № 3.
32. Эффективность влияния комплексных антигомотоксических препаратов на состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту и углеводный обмен у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом / Р.А. Киреев, Н.А. Курмачева, А.А. Марьяновский [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 2. — С. 52—56.
33. Bast A.G. Oxidants and antioxidants: state of the art / A.G. Bast, G.R.M.M. Hainen, C.—S.A. Doelman // American J. Med. — 1991. — Vol. 91. — P. 7—13.
34. Buonocore G. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies / G. Buonocore, S. Perrone, M. Logini // Pediatr. Res. — 2000. — Vol. 47. — P. 221—224.
35. Caksen H. Brief clinical study: lipid peroxidation and antioxidant status in children with acute purulent meningitis and encephalitis / H. Caksen, M. Cemek, S. Dede // Int. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 114, № 1. — P. 105—111.
36. Chang T.C. Protein oxidation and turnover / T.C. Chang, W.Y. Chou, G.G. Chang // J. Biomed. Sci. — 2000. — Vol. 7, № 5. — P. 357—363.
37. Chevion M. Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage / M. Chevion, E. Berenshtein, E.R. Stadtman // Free Radic. Res. — 2000. — Vol. 33. — P. 99—108.
38. Davies K.L. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects / K.L. Davies // J. Biol. Chem. — 1987. — Vol. 262. — P. 9895—9901.
39. Dean R.T. Free radicals damage in proteins: the influence of the relative localization of radical generation, antioxidants and target proteins / R.T. Dean, J.V. Hunt, A.J. Grant // Biol. Med. — 1991. — Vol. 11, № 12. — P. 161—168.
40. Hendrik T.H. Definition of products lipid peroxidations / T.H. Hendrik, R.F.T.A. Assmann // Med. Lab. Sci. — 1990. — Vol. 47, № 1. — P. 10—16.
41. Kastenbauer S. Oxidative stress in bacterial meningitis in humans / S. Kastenbauer, U. Koedel, B.F. Becker // Neurology. — 2002. — Vol. 58, № 2. — P. 167—168.
42. Kovacs P. Lipid peroxidation during acute stress / P. Kovacs, I. Juranek, T. Stancovicov. — Pharmazie. — 1996. — Vol. 51. — P. 51—53.

Состояние и особенности функционирования перекисного окисления липидов и антиоксидантной крови у детей разного возраста

А.В. Тяжкая, Я.М. Загородняя

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

В статье освещена проблема перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови в патогенезе заболеваний у детей. Представлены данные литературы о течении свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов и роль антиоксидантной системы в поддержании гомеостаза организма.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система крови, дети.

State and especially the functioning of lipid peroxidation and antioxidant blood of children of different age

O.V. Tyazhka, Y.M. Zagorodnya

National medical university of O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

The article presents the problem of lipid peroxidation and antioxidant system of the blood in the pathogenesis of diseases in children. Examined the literature about for free radical reactions of lipid peroxidation and role of antioxidant system in maintaining the homeostasis of the organism.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system of blood, children.

Сведения об авторах:

Тяжкая Александра Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-88.
Загородняя Яна Михайловна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А.

Статья поступила в редакцию 10.03.2016 г.

УДК 616.853.3-053.36-07-08

Л.Г. Кирилова, Л.І. Ткачук, О.О. Мірошников,
І.О. Грабовенська, Л.Ю. Сілаєва, О.О. Юзва

Діагностика когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектра у дітей раннього віку

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):106-111; doi 10.15574/PP.2016.66.106

На основі аналізу сучасної наукової літератури наведено дані про етіологію, патогенез, клінічні особливості когнітивної епілептиформної дезінтеграції — особливого варіанта розладу аутистичного спектра. Запропоновано алгоритм діагностики даного стану в дітей на основі проведення комплексного клінічного обстеження з використанням магнітно-резонансної томографії головного мозку, електроенцефалографічного моніторингу в період активності і сну, визначення рівня нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти. Методом магнітно-резонансної томографії виявлено специфічні зміни структури головного мозку (макроцефалія, гіперплазія мозочка, гіпоплазія мозолистого тіла, гіпоплазія таламуса тощо) і специфічну епілептиформну активність на електроенцефалографії в період активності й сну (зміни фокального характеру в лобово-центральної і лівій скроневій областях) за відсутності або з рідкими епілептичними нападами. Розроблені схеми діагностики дають змогу своєчасно встановити діагноз когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектра і призначити патогенетичне лікування з використанням препаратів нейрометаболічної та нейропротекторної дії, а також антиконвульсантів.

Ключові слова: когнітивна епілептиформна дезінтеграція, епілептичні енцефалопатії, розлади аутистичного спектра.

Вступ

Когнітивні функції — це складні інтегративні процеси Кпереробки зовнішньої інформації, за допомогою яких відбувається пізнання світу та забезпечується взаємодія з ним. Процес когніції включає чотири основні компоненти: сприйняття інформації, увагу, аналіз інформації, запам'ятовування і збереження інформації; обмін інформацією; побудову і здійснення програми дій. Погіршення в одній або декількох вказаних сферах, тобто зниження мнестичних та інтелектуальних здібностей, відповідно до вікової норми, свідчить про когнітивні розлади [3].

В останні десятиріччя незалежні дослідження, проведені у США, Великій Британії, Німеччині, Росії та інших країнах у сферах дитячої неврології та дитячої психіатрії, виявили групу хворих із вираженою дисфункцією мозку, яка характеризується когнітивною недостатністю, порушенням мовлення й поведінки, що виникають без видимої причини. Дані світової наукової літератури і результати попередніх багаторічних власних досліджень дають підстави стверджувати, що в багатьох випадках в основі когнітивного регресу дітей дошкільного віку лежать епілептичні енцефалопатії.

Епілептичні енцефалопатії — це тяжкі ураження головного мозку, що проявляються: 1) пароксизмальною, часто агресивною активністю на електроенцефалографії (ЕЕГ); 2) епілептичними нападами, зазвичай поліморфними та резистентними до антиконвульсивної терапії; 3) когнітивним, поведінковим та неврологічним дефіцитом, нерідко стійким [1].

Для визначення особливого варіанту розладів вищих психічних функцій у хворих з епілептиформною активністю на ЕЕГ без епілептичнихпадів у російськомовній науковій літературі введено термін «когнітивна епілептиформна дезінтеграція» (КЕД). Когнітивна епілептиформна дезінтеграція — це комплекс набутих порушень вищих психічних функцій у дітей, асоційованих із вираженою епілептиформною активністю на ЕЕГ при відсутності у них епілептичнихпадів; при цьому допускаються поодинокі епілептичні напади в анамнезі [4].

Одним із варіантів КЕД є аутистичний епілептиформний регрес — стан, що характеризується розвитком тяжких комунікативних порушень у дітей унаслідок постійної продовженої епілептиформної активності на ЕЕГ

[1, 2]. Отже, у багатьох випадках до розвитку розладів аутистичного спектра (РАС) може призводити КЕД, при якій може не спостерігатися епілептичнихпадів, але визначається епілептиформна активність при ЕЕГ-дослідженні, а також структурні або метаболічні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС).

Розлади аутистичного спектра визначаються як гетерогенна група порушень розвитку нервової системи, що мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, комунікації та поведінки (зокрема, стереотипність і обмеженість дій або інтересів) [4]. Таким чином, РАС розглядається як комплекс порушень у комунікативній, соціальній та поведінковій сферах, в основі якого лежить взаємодія генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, що призводять до порушення розвитку нервової системи як у пренатальний, так і в постнатальний періоди [20].

За даними К.Ю. Мухіна, можна виділити три основні причини розвитку КЕД у дітей:

- генетично детерміновані порушення процесів дозрівання головного мозку;
- порушення нейрональних зв'язків, обумовлене постійною тривалою епілептиформною активністю на ЕЕГ;
- морфологічні зміни в мозку, обумовлені патологією пренатального розвитку [4].

Взаємозв'язок РАС та епілептиформної дезінтеграції в дітей є предметом пильної уваги і вивчення багатьох дослідників у галузі психоневрології дитячого віку. Останні дані підтверджують факт невизначеності стосовно алгоритму діагностики та лікування КЕД у дітей. Також складною та невивченою до кінця проблемою є диференціальна діагностика між КЕД та РАС.

Висока частота епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей РАС виявляється в багатьох дослідженнях, але чітка концепція, яка пояснює це явище, до цього часу не сформована. Деякі дослідники вважають епілептиформні зміни на ЕЕГ потенційним фактором розвитку РАС, інші зазначають, що подібні зміни характерні переважно для пацієнтів із РАС та інтелектуальною недостатністю [18, 32], треті наголошують, що тільки часті епілептичні напади можуть бути причиною розладів когнітивних функцій при РАС [11].

Наявність поведінкових порушень (гіперактивність і дратівливість) у дітей з РАС деякі дослідники пов'язують із присутніми епілептичними нападами, але не з епілептиформними змінами на ЕЕГ [8], на противагу цьому, інше дослідження пов'язує агресивність і стереотипні рухи в таких дітей з присутніми епілептиформними змінами на ЕЕГ без клінічних епілептичних нападів [24].

На думку американського фахівця у сфері РАС і епілепсії Аму Brooks-Kayal, «...незалежно від і в доповнення до генетично зумовлених порушень синаптичної пластичності в мозку, який розвивається, можуть виникати зміни, зумовлені епілептогенезом, які можуть призводити до порушень синаптичної пластичності і сприяти розвитку РАС». Епілептогенез і епілептичні напади, що відбуваються в головному мозку, порушують нормальний перебіг процесів розвитку ЦНС, включаючи синаптичний прунінг, витончення дендритів і аксонів та дозрівання рецепторів іонних каналів [9].

Одним із негативних ефектів впливу епілептогенезу на мозок є порушення роботи нейротрансмітерних систем. Зокрема, під впливом виниклих у ранньому віці епілептичних нападів відбувається зміна дії гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) на нейрони гіпокампу CA1 з деполаризуючої (інгібуючої) на гіперполаризуючу. Деполаризуюча дія ГАМК є критично важливою для багатьох нормальних процесів розвитку, включаючи проліферацію нейронів, міграцію, таргетинг і синаптогенез. Можливо, що зміни збуджуючих і гальмівних процесів у синапсах також можуть сприяти розвитку епілептичних нападів і РАС у дозріваючому мозку. Таким чином, у багатьох випадках саме епілептична енцефалопатія (епілептиформна активність і епілептичні напади), що розвиваються в генетично скомпрометованому мозку, є фактором, який призводить до тяжких когнітивних та поведінкових порушень і формування РАС [19, 28].

До розвитку РАС у дітей можуть призводити як епілептичні енцефалопатії, що супроводжуються резистентними епілептичними нападами (наприклад синдром Веста), так і наявність персистуючої епілептиформної активності на ЕЕГ за відсутності нападів (епілепсія з електричним епілептичним статусом у фазу повільного сну — синдром ESES, набута епілептична афазія — синдром Ландау—Клеффнера). У дослідженні поширеності РАС у дітей з епілепсією виявлено 15 з 236 пацієнтів (7%), які мали ознаки РАС [29].

У ранній діагностиці КЕД у дітей найважливіше значення мають збір анамнезу та огляд. Ранні симптоми, які можуть виявлятися у віці 6–12 міс., такі: знижений зоровий контакт; відсутність інтересу до обличчя оточуючих; зниження ініціативи в соціальних контактах; відсутність емоційного виразу обличчя, посмішки, емоційних забарвлень голосу; затримка розвитку гуління та лепету; зниження частоти вокалізацій; аномальні пози та рухи, одноманітність рухів; м'язова гіпотонія; знижена координація рухів; гіперактивність; пасивна поведінка та відсутність дослідницької поведінки; зниження уваги [21].

Відомий фахівець із проблем дитячої епілептології R. Tuchman зазначає, що епілепсія та РАС часто поєднуються в одного пацієнта, тому важливим є ідентифікація як епілепсії в дітей з РАС, так і навпаки. У дітей з епілептичними енцефалопатіями ризик розвитку РАС є вищим, а його перші ознаки можуть виявлятися у віці до 1 року у вигляді затримки розвитку соціальних функцій. Діти з епілепсією, що мають інтелектуальну недостатність, мають вищий ризик розвитку РАС, проте в значній кількості випадків можливий розвиток РАС при збереженні

несоціальних когнітивних функцій. Також автор підкреслює важливість ранньої поведінкової та психосоціальної реабілітації в поєднанні з медикаментозним лікуванням епілептичних нападів [31].

Розлади аутистичного спектра в переважній більшості досліджень пов'язані з незрілістю мозку. Використання методик функціональної нейровізуалізації, об'ємної кількісної магнітно-резонансної томографії (МРТ), кількісної ЕЕГ показує порушення нормальних зв'язків усередині лімбікостріарних «соціальних систем мозку», що включають префронтальну лобну кору, парієтальні ділянки півкуль, вентральну і конвекситуальну скроневу кору та їх підкоркові міжпівкульні зв'язки і зв'язки з мозочком [13]. Визначена також роль ураження і дисфункції потиличної та задніх відділів тім'яно-скрової кори, особливо правої півкулі, що здійснює візю- та аудіогностичні функції, необхідні для ідентифікації знайомої особистості, розпізнавання облич, а також цілеспрямованої уваги, що є основою здійснення адекватних соціоемоційних взаємодій [7]. Крім порушень макровзаємодій функціональних ділянок та ядер мозку при РАС, порушуються мікровзаємодії в структурі макро- і мікроколонок нейронів, які створюють морфофункціональну основу інтегративної діяльності окремих ділянок кори. Дисконективна модель аутичних розладів пояснює їх як нейродинамічне порушення зв'язків основних когнітивних ланок мозку. Звідси стає зрозумілим наявність великої кількості фактів, які вказують на тісний зв'язок РАС з епілептичними порушеннями, оскільки саме вони найбільше впливають на інтегративні нейрональні взаємодії [10]. У багатьох дослідженнях відмічається, що лікування, спрямоване на подавлення епілептиформної активності, призводить до значного клінічного покращення у дітей з РАС [1, 33].

Останні дані закордонних досліджень із використанням сучасних методів нейровізуалізації доводять, що в основі розвитку РАС лежать складні порушення розвитку головного мозку, серед яких аномалії інтеграції інформації в нейрональних мережах мозку, а також порушення розвитку первинної кори мозку [6].

Лонгітюдні дослідження свідчать, що аномально збільшені обсяги мозку і збільшення темпів зростання мозку в дітей з РАС наявні лише в ранньому дитинстві та в значно меншій кількості дітей, ніж вважалося раніше. Існують нові дані, що підтверджують порушення мікроструктури білої речовини, збільшення мигдалевидного тіла мозку, а також недостатність анатомо-функціональних систем задніх мозкових ділянок. Таким чином, існують достовірні свідчення наявності порушень у задніх відділах мозку та недостатності нейрональних систем у дітей з РАС перших 2 років життя та дітей старшого віку, а також дисфункції в ділянках первинної кори [30].

Встановлено, що діти з РАС мають порушену організацію і функціонування великомасштабних нейронних систем, необхідних для виконання складних багатокомпонентних завдань. Порушення їх функціонування запобігає глобальній взаємодії структур мозку, яка необхідна для ефективного виконання таких завдань [14]. Порушення функціонування нейронних систем призводить до порушення вищої обробки сенсорної інформації та аномальних поведінкових реакцій. Органічним субстратом функціональних порушень є структурні аномалії зв'язків між ділянками мозку, у тому числі порушення мієлінізації [25, 27]. Особливо важливими ділянками, які забезпечують когнітивний контроль поведінки, є передня частина поясної звивини і вентролатеральна префронтальна кора.

Повздовжні дослідження із застосуванням методів нейровізуалізації, проведені закордонними дослідниками в дітей раннього віку з високим ризиком розвитку РАС (таких які мали старшого сиблінга з РАС), а також у маленьких дітей з РАС після встановлення діагнозу, засвідчили, що середній обсяг мозку дітей високого ризику, в яких згодом розвинувся РАС, був нормальним у 6–9 міс., але збільшувався у 12–15 міс. Найбільш інтенсивне збільшення обсягу мозку відмічалось у період 6–24 міс. Середній обсяг ліквору в субарахноїдальному просторі був збільшеним у віці 6 міс., особливо над лобними ділянками мозку, і залишався збільшеним у віці 18–24 міс. [16, 22].

Надмірна кількість ліквору в субарахноїдальному просторі у 6 міс. є предиктором більш тяжких проявів РАС у віці 24 міс. Збільшення лікворних просторів і мозкового обсягу можуть сприяти аномально збільшеному обводу голови, який спостерігається протягом перших 2 років життя в деяких дітей з РАС [16]. Однак у великому проспективному дослідженні обводу голови в немовлят із високим ризиком розвитку РАС, протягом перших 3 років життя, не було встановлено, що прискорений ріст голови протягом 1-го року життя є предиктором розвитку РАС [17].

Середній загальний об'єм мозку помірно збільшується в ранньому дитинстві, але потім зменшується в дітей з РАС, на відміну від типового розвитку. Зменшення загальної мозкового обсягу при РАС у пізньому дитинстві відбувається переважно через зниження росту обсягу білої речовини півкуль мозку [23].

З огляду на вищевикладені дані літератури можна зробити висновок, що патогенез КЕД є складним і багатокомпонентним. Тому розробка способу ранньої діагностики цієї патології в дітей з РАС є важливою для початку раннього патогенетично-обґрунтованого лікування КЕД, а це сприятиме зменшенню формування інвалідизації та соціальної дезадаптації, поліпшенню якості життя дитини та її родини, значних невинуватих фінансових витрат.

Співробітники відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» протягом останніх 7 років працюють над проблемами діагностики та лікування когнітивної епілептиформної дезінтеграції в дітей з РАС. У відділенні виконується НДР «Розробити алгоритми ранньої діагностики і комплексної терапії РАС у дітей на підставі вивчення механізмів їх розвитку». Розроблено і апробовано спосіб діагностики КЕД із РАС у дітей дошкільного віку із застосуванням МРТ головного мозку, рутинної ЕЕГ та ЕЕГ-моніторингу в період активності та нічного сну, дослідження рівня ГАМК у крові. У клініці ми спостерігаємо пацієнтів із РАС, у тому числі в поєднанні з епілептичними нападами. Раніше ми вже зверталися до проблеми взаємозв'язку РАС і епілептичних енцефалопатій, окресливши нашу думку: в більшості випадків у дітей раннього віку саме резистентні епілептичні напади, або персистуюча епілептиформна активність, призводять до формування РАС [5].

В основі розробленого нами алгоритму діагностики КЕД із РАС у дітей раннього і дошкільного віку лежить проведення комплексного клінічного та патофизиологічного обстеження з використанням додаткових інструментальних і лабораторних методів обстеження: МРТ головного мозку, з додатковим проведенням оцінки виявлених структурних змін, рутинна ЕЕГ, ЕЕГ-моніторинг у період активності та сну дитини.

При обстеженні методом МРТ найчастіше спостерігаються одиничні або множинні вогнища в різних ділянках

паренхіми головного мозку, формування ділянок перивентрикулярної лейкомаляції, описані нейрорадіологами як ураження дисмієлогенного (затримка процесів мієлінізації) та перинатального гіпоксично-ішемічного генезу; атрофічні зміни кори півкуль головного мозку, арахноїдальні кісти, кіста шишкоподібної залози, атрофічні зміни скроневих ділянок, макроцефалія, гіперплазія мозочка та хробака мозочка, гіпоплазія мозолистого тіла (переважно його задніх і середньо-сагітальних відділів), гіперплазія мигдалевидного тіла, відносна гіпоплазія таламусу.

МРТ головного мозку має проводитися на МР-томографі з напруженістю магнітного поля не менше 1,5Т і наявністю 16 каналів. 1,5Т апарати — це золотий стандарт МРТ діагностики в усьому світі, вони дають більш широку зону дослідження при мінімальній різниці в якості від 3-теслових систем. Другий важливий момент, що впливає на якість і швидкість досліджень, — це кількість каналів в апараті, яка дає змогу використовувати котушки нового покоління, як, наприклад, 16-канална котушка для дослідження голови та шиї. Мінімальна кількість послідовностей при виконанні МРТ дітям із КЕД і РАС має включати принаймні 3 різні послідовності (T1, T2, і FLAIR) у 3 різних площинах. У дітей з епілептичними нападами (або при підозрі на їх наявність), МРТ повинна включати режим FLAIR послідовності (у дітей від 2 років) і T1-тонкі розрізи (1 мм) у фронтальній площині.

Дисміграційні порушення розвитку кори великих півкуль проявляються симптомами когнітивної дезінтеграції середнього і важкого ступеня. Їх симптоматика багато в чому залежить від локалізації порушень структури мозку і від їх поширеності. На вираженість неврологічних розладів може вплинути поширеність (площа, об'єм) порушень архітекtonіки головного мозку, відомих у нейроморфології як мальпозиція і мальорієнтація. На жаль, ці зміни погано візуалізуються на рутинному МРТ і потребують застосування специфічних нейровізуалізаційних методик.

Характер змін мозолистого тіла (ураження задніх відділів) корелює з аномаліями в обсязі задніх відділів головного мозку (тобто парієтальної, тім'яної і потиличної ділянок півкуль) у дітей з РАС. При цьому можливе як збільшення розмірів відповідних ділянок, так і їх атрофічні зміни (які ми спостерігали значно частіше). Оскільки через мозолисте тіло проходять корково-каллозальні волокна, які з'єднують півкулі, зміни в розмірах задніх ділянок мозку викликають паралельні зміни у відповідних відділах мозолистого тіла. У нашому дослідженні ми виявили подібні структурні зміни у 13 (15,7%) пацієнтів, що підтверджує дані світової літератури.

При проведенні ЕЕГ-моніторингу в період активності та сну в дітей з КЕД і РАС без епілептичнихпадів епілептиформні зміни виявляються у 36%, а за наявностіпадів — у 89%. Тоді як при проведенні рутинної ЕЕГ у дітей із КЕД і РАС епілептиформні зміни виявляються у 18% (переважно в дітей з епілептичними нападами).

На ЕЕГ виявлялися грубі епілептиформні зміни фокального характеру з локалізацією в лобно-центральных ділянках, частіше зліва та в лівій скроневій ділянці. У дітей з явними епілептичними нападами можуть фіксуватися білатерально синхронні спалахи високоамплітудних повільних хвиль із максимумом амплітуди в лобно-центральных відведеннях.

При проведенні ЕЕГ досліджуються п'ять діапазонів частот: дельта (1,5–3,5 Гц), тета (3,5–7,5 Гц), альфа (7,5–12,5 Гц), бета (12,5–30 Гц) і гамма (30–70 Гц). Крім того, хоча він і не входить у стандартну класифікацію частот, досліджують альфаподібний ритм, так званий мю-

ритм, що ретельно вивчається при РАС. Вважають, що міо-ритм відображає функцію системи дзеркальних нейронів (MNS), дисфункція яких розглядається як механізм виникнення соціального дефіциту.

Після проведення контрольних обстежень дітям, яким вперше призначалась протисудомна терапія, у т.ч. тих, в яких клінічно епілептичних нападів не було, виявлено значне зниження індексу патологічної активності, зменшення явищ загальної дезорганізації та дизритмії.

Співпадіння локалізації епілептичних розрядів у структурах, що відповідають за вищі психічні функції, зв'язок у часі між клінічними проявами та появою епілептиформних змін на ЕЕГ, ефект від протисудомної терапії підтверджують певну роль епілептиформних змін у розвитку даної категорії порушень.

Отже, в основі розробленого нами алгоритму діагностики КЕД із РАС у дітей раннього та дошкільного віку лежить проведення комплексного клінічного та патопсихологічного обстеження з використанням додаткових інструментальних та лабораторних методів обстеження: МРТ головного мозку, з додатковим проведенням оцінки виявлених структурних змін, рутинна ЕЕГ, ЕЕГ-моніторинг у період активності та сну в дитини.

В якості ілюстрації наводимо приклад клінічного спостереження дитини з КЕД, що призвело до розвитку РАС.

Клінічний випадок. Хлопчик О., 2 роки 10 міс., госпіталізований у клініку дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» зі скаргами матері на наявність у дитини затримки психомовленнєвого розвитку (не розмовляє), недоступність контакту (не реагує на власне ім'я, не виконує інструкції), гіперактивність поведінки, розгальмованість, виражені прояви негативізму, аутоагресії (плескає себе долонями і кулаками по обличчю), стереотипні рухи руками, відсутність навичок охайності.

З анамнезу відомо, що дитина народилась від третьої вагітності (перша — закінчилась мимовільним абортom, від другої народилась дівчинка 5 років, здорова). Вагітність ускладнена багатоводдям, гіпертонусом матки (на 15–17 тиж.), носійством ЦМВ-інфекції, оперативним втручанням із приводу мастопатії під загальним наркозом на 8-му місяці. Пологи в терміні 39 тиж. фізіологічні, стрімкі. Закричав після народження відразу. За шкалою Апгар отримав 8–9 балів. Маса тіла при народженні — 3500 г, зріст — 51 см. Виписаний з пологового будинку на третю добу. Розвивався до 1 року відповідно до вікових норм. В 1 рік не було вказівного жесту. До 1 року вимовляв окремі слова, але згодом перестав. У віці 1 рік 3 міс. у дитини виникла аутоагресивна поведінка (билася головою об стіну), міг їсти неїстівні речі, не реагував на оточуючих, з'явилися протестні реакції та негативізм. Ходити почав в 1 рік з опорою на носки. В 1 рік 3 міс. переніс стоматит, фарингіт із лихоманкою до 39 С. Зі слів матері, періодично відмічалися пароксизми під час нічного сну у вигляді здригань, рухів нижніх кінцівок (з 1 року), також удень помічала епізоди «застигань» тривалістю до 1 хв. (приблизно з 2 років). Отримувач ноофен, лецитин, магне В6, з позитивним ефектом. Обстежений у медико-генетичному центрі м. Харків. Висновок «Порушення обміну сірковмісних амінокислот. Гіпергомоцистеїнемія. Дефіцит фолієвої кислоти. Мітохондріальна дисфункція. Сімейний анамнез не обтяжений».

При огляді: загальний стан дитини не порушений. Контакт знижений, не відповідає на запитання. Говорить окремі слова. Виконує прості інструкції вибірково. На власне ім'я не реагує. Поведінка розгальмована, гіпе-

рактивна, з проявами аутистичної. Сюжетна гра відсутня. Любить маніпулювати неігровими предметами. Є рухові стереотипії, переважно у верхніх кінцівках, прояви аутоагресії (кусає кулак, б'є себе долонями по обличчю). Вибірковий у їжі. Обвід голови — 51 см. За предметом слідує. Фотореакція жива, симетрична. Ковтання, фонація не порушені. Функції черепних нервів без патології. Мікроаномалії (закруглений кінчик носа, голубі склери, припухлі щоки та повіки, антимонголоїдний розріз очей). Сидить самостійно, ходить. М'язові тонус та сила помірно знижені, D=S. Сухожилкові рефлексивні живі, D=S. Опора при ході на кінчики пальців. Черевні рефлексивні живі.

У відділенні дитини проведено загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, електрокардіограму (ЕКГ), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП): патологічних відхилень не виявлено. Дитина оглянута оториноларингологом: патологія слуху відсутня; окулістом: патологія зору відсутня.

Дитині проведено відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну. Висновок «Фази та патерни сну збережені». У 2–3-й фазі поряд із сонними веретенами та деформованими К-комплексами — епілептиформна активність у вигляді множинних мультирегіональних незалежних комплексів спайк-хвиля (частота — 3–5 Гц), амплітудою до 100 мкВ у скронево-центрально-тім'яних відведеннях, білатерально з переважанням у лівій півкулі. Індекс активності — від 5 до 60 за хвилину, зустрічаються як одиничні комплекси, так і серії до 8 комплексів. Зустрічаються спалахи генералізованих гострих хвиль із максимумом у парасагітальних відділах лобної та центральної ділянок тривалістю до 5 с, які не супроводжуються видимою руховою активністю (рис.).

За даними МРТ головного мозку виявлено ознаки кісти прозорої перетинки, кісти шишкоподібної залози, гіпоплазії задніх відділів мозолистого тіла.

Дитина оглянута психологом та логопедом: наявність РАС із затримкою мовного розвитку.

Консультований генетиком. Проведено аналіз на каріотип, скринінг на метаболічні порушення — патології не виявлено. Рівень ГАМК у крові 15,32 мкг/мл.

Дитині призначено лікування:

1) топамакс — 12,5 мг (1/2 капс.) на ніч 5 днів, потім по 12,5 мг 2 рази/добу тривало;

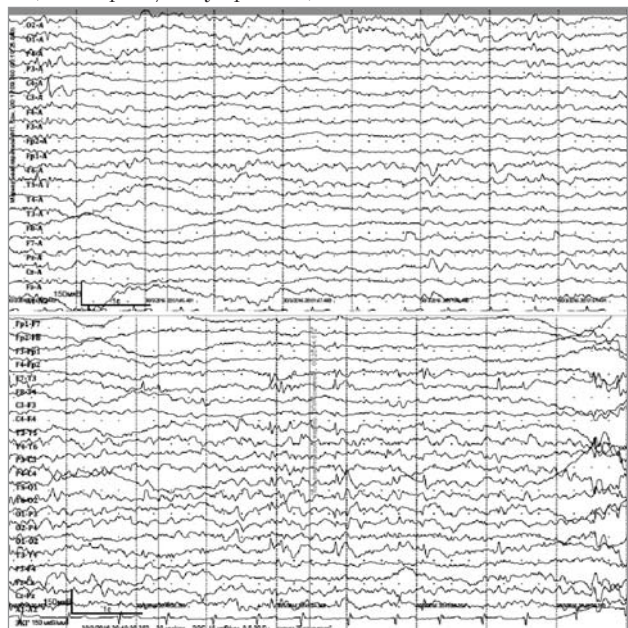


Рис. ЕЕГ дитини з когнітивною епілептиформною дезінтеграцією

2) цитофлавін — 1/4 таб. 3 рази/добу 1 міс. або когітум 5 мл 2 рази/добу протягом 1 місяця;

3) агвантар — 2,5 мл 2 рази/добу протягом 1 місяця;

4) гліцисед — 1 таб. 3 рази/добу протягом 1 місяця;

5) фолієва — кислота 1 мг 1 раз/добу протягом 1 місяця.

Повторний огляд проведено через 2 міс. При огляді: частіше реагує на ім'я; з'явилась сюжетна гра (грається машинками); менше гіперактивний, зменшились прояви стереотипної поведінки, негативізму, почали формуватися навички охайності.

Висновки

Таким чином, виявлення специфічних змін структур методом МРТ (макроцефалія, гіперплазія мозочка, гіпоплазія мозолистого тіла, гіпоплазія таламусів тощо) і специфіч-

ної епілептиформної активності на ЕЕГ у період активності та сну (зміни фокального характеру в лобно-центральної та лівій скроневій ділянках), при відсутності чи з поодинокими епілептичними нападами, зниження у 2–3 рази рівня гальмівного нейромедіатора ГАМК крові є критеріями, на основі яких проводиться діагностика КЕД із РАС.

Запропонований спосіб діагностики КЕД із РАС дає змогу проводити ранню своєчасну діагностику даного захворювання, призначати патогенетично обґрунтоване лікування, яке включає застосування антиконвульсивних препаратів у сполученні з нейрометаболічними, що, своєю чергою, приводить не тільки до припинення нападів (якщо вони є), але й до поліпшення психоемоційного та мовленнєвого розвитку дітей, формування соціально-комунікативних зв'язків і, тим самим, — до зменшення інвалідизації та соціальної дезадаптації дітей з даною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии, аутизм и другие расстройства психического развития / Л.Р. Зенков, С.И. Шувельчинский [и др.] // Аутизм и нарушения развития. — 2004. — № 1. — С. 2–19.
2. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс / Л.Ю. Глухова // Русский журнал детской неврологии. — 2012 — Т. 7, № 1. — С. 21–30.
3. Морозова А.В. Мультифокальные вызванные потенциалы, связанные с событием, в ранней диагностике когнитивной дезинтеграции: клиничко-нейрофизиологическая трактовка / А.В. Морозова, С.К. Евтушенко, Т.М. Морозова // Міжнародний неврологічний журнал. — 2012. — № 3. — С. 26–41.
4. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия / К.Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. — 2012. — Т. 7, № 1. — С. 3–20.
5. Синдром ХХУУ как пример сочетания метаболической эпилептической энцефалопатии и расстройства аутистического спектра с генетической детерминацией / Л.Г. Кириллова [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2015. — № 2 (72). — С. 153–159.
6. Affective neural response to restricted interests in autism spectrum disorders / C.J. Cascio, J.H. Foss-Feig, J. Heacock [et al.] // J. Child. Psychol. Psychiatry. — 2014. — Vol. 55. — P. 162–171.
7. Autism and visual agnosia in a child with right occipital lobectomy / I. Jambaque, L. Mottron, G. Ponsot, C. Chiron // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Oct.; Vol. 65 (4). — P. 555–560.
8. Autism spectrum disorders: correlation between aberrant behavior / M. Hartley-McAndrew [et al.] // EEG abnormalities and seizures. — 2010. — Neurol. Int. 2. — P. e10. doi:10.4081/ni.(2010).e10
9. Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: Are there common developmental mechanisms? / A. Brooks-Kayal // Brain&Development. — 2010. — Vol. 32. — P. 731–738.
10. Buxhoeveden D.P. The minicolumn hypothesis in neuroscience / D.P. Buxhoeveden, M.F. Casanova // Brain. — 2002. — May; Vol. 125 (Pt. 5). — P. 935–951.
11. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? / H. Kanemura [et al.] // Eur. J. Pediatr. Neurol. — 2013. — Vol. 17. — P. 232–237.
12. Canitano R. Autistic epileptiform regression / R. Canitano, M. Zappella // Funct. Neurol. — 2006. — Apr.-Jun.; Vol. 21 (2). — P. 97–101.
13. Cheung C. MRI study of minor physical anomaly in childhood autism implicates aberrant neurodevelopment in infancy / C. Cheung, G.M. McAlonan // PLoSOne. — 2011. — Vol. 6 (6). — P. e20246.
14. Coordinated information generation and mental flexibility: large-scale network disruption in children with autism / B. Misisic, S.M. Doesburg, Z. Fatima [et al.] // Cereb. Cortex. — 2014. [Epub ahead of print].
15. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / American Psychiatric Association. — 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). — Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000.
16. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder / M.D. Shen, C.W. Nordahl, G.S. Young [et al.] // Brain. — 2013. — Vol. 136 (Pt 9). — P. 2825–2835.
17. Early head growth in infants at risk of autism: A Baby Siblings Research Consortium Study / L. Zwaigenbaum, G.S. Young, W.L. Stone [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 2014. — Vol. 53. — P. 1053–1062.
18. EEG and MRI findings and their relation with intellectual disability in pervasive developmental disorders / O. Unal [et al.] // World J. Pediatr. — 2009. — Vol. 5. — P. 196–200.
19. Jensen F.E. Epilepsy as a spectrum disorder: implications from novel clinical and basic neuroscience / F.E. Jensen // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52 (Suppl. 1). — P. 1–6.
20. King B.H. Promising Forecast for Autism Spectrum Disorders / B.H. King // JAMA. — 2015. — Vol. 313 (15). — P. 1518–1519. doi:10.1001/jama.2015.2628
21. Landa R.J. Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life / R.J. Landa // Nat. Clin. Pract. Neurol. — 2008. — Mar; Vol. 4 (3). — P. 138–147. doi: 10.1038/ncpneuro0731. Epub 2008 Feb 5.
22. Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development / B.A. Zielinski, M.B. Prigge, J.A. Nielsen [et al.] // Brain. — 2014. — Vol. 137 (Pt 6). — P. 1799–1812.
23. Longitudinal volumetric brain changes in autism spectrum disorder ages 6–35 years / N. Lange, B.G. Travers, E.D. Bigler [et al.] // Autism Res. — 2014. [Epub ahead of print].
24. Mulligan C.K. Incidence and Behavioral Correlates of Epileptiform Abnormalities in Autism Spectrum Disorders / C.K. Mulligan, D.A. Trauner // J. of Autism and Dev. Disord. — 2014. — Feb.; Vol. 44 (2). — P. 452–458.
25. Pajevic S. Role of myelin plasticity in oscillations and synchrony of neuronal activity / S. Pajevic, P.J. Basser, R.D. Fields // Neuroscience. — 2014. — Vol. 276. — P. 135–147.
26. Panayiotopoulos C.P. A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment / C.P. Panayiotopoulos. — Blandon Medical Publishing; UK, 2004. — 277 p.
27. Precentral gyrus functional connectivity signatures of autism / M.B. Nebel, A. Eloyan, A.D. Barber, S.H. Mostofsky // Front. Syst. Neurosci. — 2014. — Vol. 8. — 80 p.

28. Rakhade S.N. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms / S.N. Rakhade, F.E. Jensen // *Nat. Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 380—391.
29. Routine developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings / S. Eom, B. Fisher, C. Dezort, A.T. Berg // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2014. — Nov.; Vol. 56 (11). — P. 1100—1105. doi: 10.1111/dmcn.12497. Epub 2014 May 27.
30. SCMRI reveals large-scale brain network abnormalities in autism / B.A. Zielinski, J.S. Anderson, A.L. Froehlich [et al.] // *PLoSOne.* — 2012. — Vol. 7. — P. e49172.
31. Tuchman R. Autism and Cognition Within Epilepsy: Social Matters / R. Tuchman // *Epilepsy Curr.* — 2015. — Jul.-Aug.; Vol. 15 (4). — P. 202—205. doi: 10.5698/1535—7511—15.4.202.
32. Yasuhara A. Corelation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD) / A. Yasuhara // *Brain. Dev.* — 2010. — Vol. 32. — P. 791—798.
33. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD) / A. Yasuhara // *Brain and Development.* — 2010. — Vol. 10 (32). — P. 791—798.

Диагностика когнитивной эпилептиформной дезинтеграции с расстройствами аутистического спектра у детей раннего возраста

Л.Г. Кирилова, Л.И. Ткачук, А.А. Мирошников, И.Е. Грабовенская, Л.Ю. Силаева, А.А. Юзва

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

На основе анализа современной научной литературы представлены данные об этиологии, патогенезе, клинических особенностях когнитивной эпилептиформной дезинтеграции — особом варианте расстройства аутистического спектра. Предложен алгоритм диагностики данного состояния у детей на основе проведения комплексного клинического обследования с использованием магнитно-резонансной томографии головного мозга, электроэнцефалографического мониторинга в период активности и сна, определения уровня нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты. Методом магнитно-резонансной томографии выявлены специфические изменения структуры головного мозга (макроцефалия, гиперплазия мозжечка, гипоплазия мозолистого тела, гипоплазия таламуса и др.) и специфическая эпилептиформная активность на электроэнцефалографии в период активности и сна (изменения фокального характера в лобно-центральной и левой височной областях) при отсутствии или с редкими эпилептическими приступами. Разработанные схемы диагностики позволяют своевременно установить диагноз когнитивной эпилептиформной дезинтеграции с расстройствами аутистического спектра и назначить патогенетическое лечение с использованием препаратов нейрометаболического и нейропротекторного действия, а также антиконвульсантов.

Ключевые слова: когнитивная эпилептиформная дезинтеграция, эпилептические энцефалопатии, расстройства аутистического спектра.

Diagnostic of cognitive epileptiform disintegration with autism spectrum disorders in children of early ages

L.G. Kirilova, L.I. Tkachuk, O.O. Miroshnikov, I.O. Grabovenska, L.Y. Silaeva, O.O. Yuzva

SI «Institute of Pediatric, Obstetric and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article, based on the analysis of contemporary scientific literature, presented data on the etiology, pathogenesis, clinical features of cognitive epileptiform disintegration — a special version of autism spectrum disorders. The authors proposed a diagnostic algorithm of this condition in children on the basis of comprehensive clinical examination using brain MRI, EEG monitoring during activity and sleep. MRI identified specific changes in brain structure (macrocephaly, cerebellar hyperplasia, hypoplasia of the corpus callosum, hypoplasia of the thalamus, and others.) and specific epileptiform activity on EEG during activity and sleep (changes the focal character in the fronto-central and left temporal areas) in the absence or infrequent epileptic seizures, reduction of inhibitory neurotransmitter GABA in the blood 2–3 times. The developed methods enable timely diagnosis to diagnose cognitive epileptiform disintegration with autistic spectrum disorders and appoint pathogenetic treatment with drugs neurometabolic and neuroprotective action, and anticonvulsants.

Key words: cognitive epileptiform disintegration, epileptic encephalopathy, autism spectrum disorders.

Сведения об авторах:

Кирилова Л.Г. — д.мед.н., научный руководитель отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

Ткачук Л.И. — к.мед.н., вед.н.с. отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Мирошников А.А. — мл.н.с. отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Силаева Л.Ю. — зав. отделением детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Грабовенская И.Е. — врач детский невролог отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Юзва А.А. — мл.н.с. отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 6.04.2016 г.

УДК 616.248-053.2.036.037:007.001.362

В.О. Стриж

Визначення ризику середньотяжкої та тяжкої бронхіальної астми у дітей

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):112-115; doi 10.15574/PP.2016.66.112

Мета — розробити прогностичний алгоритм для визначення ризику виникнення середньотяжкого і тяжкого ступеня перебігу бронхіальної астми в дітей.

Пацієнти та методи. Обстежено 261 дитину з бронхіальною астмою віком від 3 до 18 років: із легким ступенем — 72, середньотяжким — 128, тяжким — 61 пацієнт. Проаналізовано анамнез життя і захворювання, результати клінічних, сомато- та спірометричних досліджень. Застосовано табличний метод статистичного прогнозу.

Результати. Встановлено параметри та прогностичні коефіцієнти факторів ризику середньотяжкої та тяжкої бронхіальної астми, які зібрані в таблицю прогностичного алгоритму (індекс Кетле, Пушкарьова, Кердо, функціональних змін тощо). Для встановлення ризику тяжких форм бронхіальної астми обчислювалась сума прогностичних коефіцієнтів кожного фактору з таблиці, отримана сума порівнювалась із порогами нерівності Вальда: якщо сума $\geq +10$ — ризик є; якщо ≤ -12 — ризику немає; якщо в інтервалі між $+10$ і -12 — ризик не визначено, необхідне повторне обстеження.

Висновки. Прогностичний алгоритм передбачає можливість швидкого, об'єктивного і невитратного способу оцінки ризику середньотяжкого і тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей і вибору адекватних режимів базисної терапії астми, що дає змогу рекомендувати його для застосування в клінічній і амбулаторній педіатричній практиці.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ступінь тяжкості, прогностичний алгоритм.

Вступ

Показник поширеності бронхіальної астми щорічно зростає і сягає 1–18,0% у різних країнах світу, у тому числі в популяції дітей — 10,0–15,0% [5, 7].

Бронхіальна астма як полігенне захворювання вирізняється мінливістю клінічних і функціональних проявів, спричинених віком дитини, спадковістю, патогенетичними варіантами, можливою комбінацією із захворюваннями інших органів та систем тощо.

Маніфестний характер бронхіальної астми проявляється гіперреактивністю бронхів, а ступінь її тяжкості в більшості випадків визначається мінливістю фенотипів і може прогресувати з віком. Показники функції зовнішнього дихання, реактивність бронхів, морфометричні співвідношення тіла, активність адаптаційних систем організму, особливості вегетативної регуляції тощо є генетично детермінованими та визначають активність і силу алергічного запалення, у тому числі у хворих на бронхіальну астму. При бронхіальній астмі в ролі конституціонально-асоційованого маркера хвороби може бути тип соматичної конституції (соматотип), адже конституціональні параметри мають значно менше розсіювання, ніж варіабельність лабораторних показників. Визнано, що соматотип специфічно гено-фенотипічно детермінує розвиток бронхіальної астми та особливості її клінічного перебігу [4, 6]. Вивчення клініко-функціональних і соматометричних взаємин, як самостійно, так і під впливом різних умов середовища, дає змогу оцінювати ризики несприятливого перебігу, визначати особливості індивідуального лікування, знижувати імовірність несприятливих наслідків цього захворювання.

Останніми роками в патогенезі хвороб науковці надають все більшого значення не тільки вродженим конституціональним особливостям організму, але й відхиленням у фізичному розвитку, враховуючи дисгармонійність як фактор ризику, що не лише негативно впливає на формування органів і функціональних систем дитини, але й спричинює клініч-

ний варіант хвороби, впливає на тяжкість її перебігу. Відомо, що основні типи соматичної конституції у хворих на бронхіальну астму характеризуються певними клініко-функціональними та імунологічними особливостями.

Мета роботи — розробити прогностичний алгоритм для визначення ризику виникнення середньотяжкого і тяжкого ступеня перебігу бронхіальної астми в дітей.

Матеріали та методи дослідження

Мета роботи досягалася шляхом вирішення таких основних завдань, як визначення клініко-анамнестичних і функціональних особливостей перебігу бронхіальної астми в дітей при різних ступенях тяжкості її перебігу; встановлення впливу типу соматичної конституції дитини на ступінь тяжкості астми з ідентифікацією інформативності прогностичних маркерів.

Робота виконувалася за кошти держбюджету в межах наукової-дослідної роботи у відділенні дитячої пульмонології та алергології.

Під наглядом знаходилась 261 дитина, хвора на бронхіальну астму, віком від 3 до 18 років. Діти були розділені на три групи згідно з критеріями ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми [5]: легкий (72 дитини), середньотяжкий (128 дітей) і тяжкий (61 дитина). Застосовувалися клініко-анамнестичні, лабораторні, соматометричні, спірометричні, математичні та статистичні методи. Для об'єктивізації отриманих даних обчислювалися інтегральні індекси, які характеризували соматотипову конституцію (індекс Пушкарьова), рівень співвідношення маси тіла та зросту (індекс маси тіла), функціонування системи кровообігу та її адаптаційного потенціалу (індекс функціональних змін), функціональний стан вегетативної регуляції (індекс Кердо). Потім визначався перелік ознак для математичної обробки та складалася формалізована таблиця «об'єкт-ознака», яка розміщувалася в середовищі «Microsoft Excel». Зважаючи на великі розміри цієї таблиці, у даній статті вона не наводиться.

Таблиця 1

Прогностичний алгоритм ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей

Фактор ризику			ПК (бали), ступінь тяжкості астми	
категорія	назва	градація ознак	середньо-тяжка	тяжка
Анамнестичні дані:	вік (роки)	3–5	1	-7
		6–11	0	-1
		>12	-1	3
	тривалість захворювання (роки)	<2	0	-2
>2		0	3	
	тютюнокуріння	пасивне	2	3
Об'єктивні дані:	маса тіла (індекс Кетле)	дефіцит ($\leq 18,0$)	0	-1
		нормальна (18,1–24,9)	0	1
		надлишкова ($> 24,9$)	-3	2
	рівень адаптації (індекс функціональних змін)	напруження ($< 2,15$)	2	0
		незадовільний або виснаження та зрив адаптації ($> 2,15$)	0	3
	соматотип (індекс Пушкарьова)	нормостеноїдний (95–110)	-2	-3
		астеноїдний (> 110)	2	3
	вегетативний стан (індекс Кердо)	пiкноїдний (< 95)	2	2
симпатикотонія (> 11)		1	-1	
Функціональні показники:	спірометрія	ваготонія (< -1)	0	3
		FEV1 $> 80\%$	0	-2
		FEV1 $< 80\%$	1	4
		MEF75 $> 60\%$	-1	-4
		MEF75 $< 60\%$	5	6

Технологія розробки алгоритму прогнозу тяжкості перебігу бронхіальної астми в дітей передбачала математико-статистичне обґрунтування інформативності (якість, рейтинг) факторів ризику виникнення середньотяжкого або тяжкого ступеня захворювання, для чого обирався табличний метод статистичного прогнозу [1]. До алгоритму включалися ознаки, мінімальна інформативність яких перевищувала 0,5 ($I_i > 0,5$), а сумарна інформативність була більшою за 1,0 ($\sum I_i > 1,0$). Встановлення значущості ознак факторів, незалежно від шкали рейтингу, обчислення прогностичної інформативності груп та діапазонів проводилися за формулою Шермана А.Є., прогностичних коефіцієнтів (ПК) кожної градієнтної ознаки та групи ознак факторів – за коефіцієнтом конвергенції Кульбака [2, 3]. Інформативність самого алгоритму оцінювалася за показниками чутливості, специфічності та загальної точності.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами роботи встановлено прогностично найбільш інформативні маркери ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей: вік дитини від 12 років, тривалість захворювання понад 2 роки, надлишкова маса тіла, виснаження резервів адаптації, астенізація, зсуви вегетативної регуляції в бік ваготонії, зниження здатності до форсованого видиху (об'єм форсованого видиху за 1 с – FEV1 або forced expiratory volume – менше 80% та максимальна об'ємна форсована швидкість видиху – FEF75 або forced expiratory flow на рівні 75% форсованої життєвої ємності легенів).

Ризик середньотяжкого перебігу бронхіальної астми мали переважно діти дошкільного віку протягом перших 2 років після дебюту хвороби, незалежно від маси тіла, але при напруженні систем адаптації на фоні симпатикотонії при астенічному або пікноїдному соматотипі.

Пасивне тютюнокуріння вважалось фактором ризику будь-якого ступеня тяжкості астми, хоча найбільше негативно позначалось на формуванні тяжкого її перебігу.

Прогностичний алгоритм ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей наведено в таблиці 1.

Для опрацювання наведеного алгоритму обиралися два прогностичні стани: стан « α » – діти з легкою бронхіальною астмою; стан « β » – діти з середньотяжкою або тяжкою бронхіальною астмою.

При проведенні обрахунків у кожному випадку можлива помилка. Тому обиралася гіпотеза, при якій гіпопрогностична помилка першого роду приймалася за 5,0% ($\sigma = 0,05$; помилка пропуску станів високого ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми, тобто гіподіагностика), а гіперпрогностична помилка другого роду – за 10,0% ($\tau = 0,1$; діагностична помилка виявлених станів високого ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми, тобто гіпердіагностика).

Обрана прогностична гіпотеза дала змогу визначити діагностичні пороги (ДП) ризику виникнення середньотяжкого та/або тяжкого ступеня перебігу бронхіальної астми за формулами 1 та 2:

$$ДП\sigma = 10\lg [(1-0,05)/0,1] = +10, \tag{1}$$

де ДП σ – високий ризик середньотяжкого та/або тяжкого перебігу бронхіальної астми,

$$ДП\tau = 10\lg [0,05/(1-0,1)] = -12, \tag{2}$$

де ДП τ – відсутність ризику середньотяжкого та/або тяжкого перебігу бронхіальної астми.

Тобто значення ДП σ від +10 і більше балів відповідає високому ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми, а значення ДП τ від -12 і менше балів – відсутності ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми.

На практиці ризик середньотяжкого та/або тяжкого перебігу бронхіальної астми починають визначати зі встановлення у хворого наявності ознак, перелічених у таблиці 1, з наступним обрахунком суми їх прогностичних коефіцієнтів. Результати обрахунків оцінюють, застосовуючи нерівність Вальда (див. формула 3):

$$(-12) < \Sigma ПК < (+10), \tag{3}$$

де $\Sigma ПК$ – сума прогностичних коефіцієнтів із таблиці 1.

Виходячи з формули алгоритму, доцільно обрати три критерії оцінки ступеня ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми:

Таблиця 2
Результати перевірки прогностичного алгоритму ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей

Усі обстежені		Результат прогнозу					
		правильний		помилковий		сумнівний	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
53	100	48	90,6*	2	3,8	3	5,7

Примітка: * – достовірно з помилковими та сумнівними результатами ($P < 0,001$).

а) якщо сума ПК досягає або перевищує поріг « σ » +10, то з достовірністю 95,0% дитина відноситься до групи високого ризику середньотяжкого та/або тяжкого перебігу бронхіальної астми;

б) у випадку, якщо сума ПК сягає порогу « τ » -12 і менше, то з достовірністю 80,0% таку дитину можна не відносити до групи ризику середньотяжкого та/або тяжкого перебігу бронхіальної астми;

в) коли обчислена сума ПК коливається між порогоми « σ » та « τ », то ризик середньотяжкого та/або тяжкого перебігу бронхіальної астми залишається не визначеним, що потребує додаткового збору анамнестичних даних або повторного обстеження.

Якщо за результатами обчислення суми ПК дитина відповідає першому (а) або третьому (в) критерію, її відносять до групи ризику виникнення середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми та в обов'язковому порядку беруть на диспансерний облік і проводять корекцію базисної терапії.

Ступінь об'єктивності критеріїв розробленого прогностичного алгоритму ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей визначався на основі аналізу історій хвороб 53 дітей. Серед когорти дітей, за результатами обстеження яких перевірялася правильність встановлення ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми шляхом розробленого прогностичного алгоритму, у 25 (47,2%) пацієнтів виявлялася середньотяжка бронхіальна астма, у 12 (22,6%) – тяжка (табл. 2).

Правильним вважався той прогноз, що відповідав відсотку осіб, у яких критерії прогнозування співпадали з результатами клініко-функціонального обстеження,

помилковим – коли за результатами клінічних проявів і спірометричних показників встановлювався середньотяжкий або тяжкий перебіг бронхіальної астми, а критерії прогнозування мали інші величини; сумнівний – коли одна або більше груп факторів не відповідали обчисленим інтервалам.

Відсоток помилкового прогнозу не перевищував помилку у 5%, що свідчило про об'єктивність розробленого прогностичного алгоритму. Загальна точність способу прогнозування, частота правильно встановлених діагнозів у середньому становила 90,6% (для середньотяжкої бронхіальної астми – 90,2%, для тяжкої – 89,3%) при чутливості 91,9% (92% та 91,7% відповідно) та специфічності 87,5% (для обох варіантів тяжкості), що дало змогу рекомендувати розроблений алгоритм для прогнозування ризику середньотяжкого або тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей у педіатричній та дитячій пульмонологічній практиці, як на амбулаторному, так і стаціонарному етапах.

Висновки

Розроблений прогностичний алгоритм, який враховує сукупність найбільш інформативних анамнестичних, клініко-інструментальних, соматометричних показників і не потребує додаткових витрат, дає змогу швидко та персоналізовано прогнозувати ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми в дітей. Алгоритм простий у використанні, широкодоступний і спрямований на спрощення часто не легкого діагностичного та прогностичного пошуку.

Перспективи подальших досліджень. Представлений у статті принцип складання прогностичного алгоритму може бути основою для використання інших маркерів, наприклад, імунологічних або більш чутливих генетичних поліморфізмів окремих генів з урахуванням їх міжгенної та ген-середовищної взаємодії.

Оптимізація та спрощення процедури прогнозування ризиків щодо несприятливого перебігу бронхіальної астми є перспективним напрямком сучасної астмології, який відкриває нове бачення та сучасні підходи до розробки шляхів більш ефективного диспансерного спостереження хворих на бронхіальну астму дітей і розробки індивідуальних режимів тестової та базисної терапії з використанням об'єктивних критеріїв.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вальд А. Последовательный анализ / А. Вальд. — Москва: Физматлит, 1960. — 328 с.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. — Ленинград: Медицина, 1978. — 294 с.
3. Кульбак С. Теория информации и статистика / С. Кульбак. — Москва: Наука, 1967. — 408 с.
4. Процюк Т.Л. Прогностичні та констатуючі критерії виникнення бронхіальної астми у дітей / Т.Л. Процюк // Здоровье ребенка. — 2009. — № 5 (20). — С. 5—7.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей: наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. — Київ, 2013. — 54 с.
6. Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment / I.O. Agache // Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology. — 2013. — Vol. 13, № 3. — P. 249—256.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.ginasthma.org>. — Title from screen.

Определение риска среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей

В.О. Стриж

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель — разработать прогностический алгоритм для определения риска возникновения среднетяжелой и тяжелой степени течения бронхиальной астмы у детей.

Пациенты и методы. Обследован 261 ребенок с бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 18 лет: с легкой степенью тяжести — 72, среднетяжелой — 128, тяжелой — 61 пациент. Проанализированы анамнез жизни и заболевания, результаты клинических, сомато- и спирометрических исследований. Применен табличный метод статистического прогноза.

Результаты. Определены параметры и прогностические коэффициенты факторов риска среднетяжелой и тяжелой степени течения бронхиальной астмы, которые сгруппированы в таблице прогностического алгоритма (индекс Кетле, Пушкарева, Кердо, функциональных изменений и др.). Для установления риска развития тяжелых форм бронхиальной астмы вычислялась сумма прогностических коэффициентов каждого фактора из таблицы, и полученная сумма сравнивалась с порогом неравенства Вальда: если сумма $\geq +10$ — риск есть; если ≤ -12 — риска нет; если находится в интервале между $+10$ и -12 — риск не определен, необходимо повторное обследование.

Выводы. Прогностический алгоритм предполагает возможность быстрого, объективного, без дополнительных финансовых затрат определения риска среднетяжелого или тяжелого течения бронхиальной астмы у детей и выбора адекватных режимов базисной терапии астмы, что позволяет рекомендовать его для применения в клинической и амбулаторной педиатрической практике.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, степень тяжести, прогностический алгоритм.

The determine the moderate and severe asthma risk of children

V.O. Strizh

SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Purpose — a predictive algorithm for determine the risk of moderate or severe children's bronchial asthma to create.

Patients and methods. 261 child aged 3–18 years with bronchial asthma were observed: mild — 72, moderate — 128, severe — 61 patients. The life and disease history, results of clinical, somato- and spirometric examination were analysed. Tabular method of statistical forecasting was used.

Results. Parameters and prognostic coefficients of moderate and severe asthma risk factors were set. They are collected in the algorithm table (Quetelet index, Pushkarev, Kerdo, functional disorders, etc.). Their prognostic coefficients have summed and compared with a threshold of inequality Wald: sum $\geq +10$ — risk is real; ≤ -12 — there's no risk; in the range between $+10$ and -12 — risk is not defined, it is necessary re-examination.

Conclusions. Prognostic algorithm is proposes to determine the children's moderate and severe asthma risk and relevant kinds of basic asthma treatment choose quickly, objectively and without additional financial cost, which can be recommended for use in clinical and outpatient pediatric practice.

Key words: bronchial asthma, children, severity, prognostic algorithm.

Сведения об авторах:

Стриж Вера Александровна — к.мед.н., ст.н.с. отделения детской пульмонологии и аллергологии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Амосова, 10.

Статья поступила в редакцию 4.06.2016 г.

УДК 616.361-053-085+616.155.194.8-053-085

Ю.В. Марушко, К.І. Нагорна, Т.С. Брюзгіна

Клінічні прояви і жирнокислотний баланс у дітей із біліарною дисфункцією і дефіцитом заліза

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):116-121; doi 10.15574/PP.2016.66.116

Мета: вивчення впливу дефіциту заліза (ДЗ) на клінічні прояви і спектр жирних кислот (ЖК) еритроцитів, плазми крові і слини у дітей з функціональним розладом біліарного тракту (ФРБТ).

Пацієнти і методи. Обстежено 160 дітей віком 9–17 років, що проходили лікування в стаціонарі з приводу загострення ФРБТ. За показниками обміну заліза діти були розподілені на 3 групи: I — 29 дітей із ФРБТ та анемією I ступеня; II — 91 дитина з ФРБТ та латентним ДЗ; III — 40 дітей з ФРБТ і нормальними показниками обміну заліза. Методи дослідження включали: вивчення анамнезу, клінічне обстеження, показники ЗАК, СЗ, ЗЗЗСК, обчислення КНТ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і динамічну ультразвукову холецистографію з жовчогінним сніданком, хроматографічний аналіз спектра жирних кислот (ЖК) еритроцитів, плазми крові і слини.

Результати. Встановлено, що при ДЗ у дітей з ФРБТ має місце вища частота і тривалість загострень ФРБТ, підвищена частота диспептичних і астено-вегетативних проявів при загостренні, зниження моторики ЖМ і гіпотонічно-гіпокінетичний тип ФРБТ. Зміни жирнокислотного спектра еритроцитів, плазми крові і слини у дітей з ФРБТ були односпрямованими і характеризувалися підвищенням насиченості спектра ЖК. У пацієнтів із ДЗ ці зміни були статистично достовірно ($p < 0,05$) більш виразними.

Висновки. При ДЗ у дітей спостерігається обтяжений перебіг ФРБТ за рахунок підвищеної частоти і тривалості загострень, диспептичних та астено-вегетативних проявів у фазі загострення, зниження моторної здатності жовчних ходів, а також підвищення насиченості жирнокислотних спектрів еритроцитів, плазми крові і змішаної слини, яке вказує на посилення ПОЛ.

Ключові слова: діти, функціональний розлад біліарного тракту, дефіцит заліза, спектр жирних кислот, еритроцити, плазма, слина.

Вступ

Функціональні розлади біліарного тракту (ФРБТ) це розлади моторики м'язової стінки жовчного міхура (ЖМ) і/або сфінктерного апарату жовчних протоків, що проявляються неузгодженістю, надмірним чи недостатнім скороченням ЖМ і сфінктерів, порушенням виділення жовчі у дванадцятипалу кишку [1,2]. Функціональні розлади біліарного тракту є поширеним станом у дітей в Україні, складаючи 65–85% патології жовчних шляхів (ЖШ) [4]. Доведено, що ФРБТ може стати причиною біліарного сладжу і літогенезу біліарної системи [1–3]. Функціональні розлади біліарного тракту вважаються обов'язковим фактором у формуванні хронічного холециститу і жовчокам'яної хвороби [1–3].

Залізодефіцитні стани і залізодефіцитна анемія (ЗДА), попри значні зусилля світової медичної спільноти, залишаються поширеними патологічними станами серед дітей і підлітків в усьому світі [6,7]. Поширеність залізодефіцитних станів у дітей України, за даними деяких авторів, становить 47,12% для прихованого залізодефіциту і 4,8% — для ЗДА [5]. Незважаючи на значну увагу до цієї проблеми, число хворих на ЗДА дітей в Україні не знижується [5]. На наш погляд, це пов'язано з неадекватною діагностикою і клінічним веденням прелатентного і латентного дефіциту заліза (ЛДЗ). У дітей із хронічною патологією ШКТ дефіцит заліза (ДЗ) має особливе значення, оскільки відомо, що при сидеропенії в усіх відділах травного тракту розвиваються поширені дистрофічні процеси. Ці зміни пов'язані з ДЗ у клітинах слизової оболонки та інших структур і мають значення у формуванні функціональних та морфологічних порушень органів травлення [6,7]. Дефіцит заліза супроводжується порушеннями тонуусу і реактивності вегетативної нервової системи, а також нейровегетативної регуляції органів і систем [8,10]. Вказане порушення є одним з основних факторів у формуванні ФРБТ [2,3].

Існують наукові дані про активацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і порушення обміну вищих жирних кислот (ЖК) при патології ЖШ [3], а також про зв'язок між ПОЛ і обміном заліза в організмі [7,9,10]. Основним субстратом ПОЛ є подвійні зв'язки вищих ЖК, а спектр ЖК відображає стан процесів ПОЛ.

На даний час залишаються недостатньо вивченими особливості поєданого перебігу ФРБТ і ДЗ у дітей, а також стан жирнокислотного складу біологічних середовищ та роль його дисбалансу при вказаних патологічних станах.

Мета дослідження: встановити вплив ДЗ на клінічні прояви і спектр ЖК еритроцитів, плазми крові і слини у дітей, хворих на ФРБТ.

Матеріали і методи. Обстежено 160 дітей, 88 дівчат та 72 хлопців, віком 9–17 років, які проходили лікування з приводу загострення ФРБТ в Дитячій клінічній лікарні №8 Шевченківської РДА в м. Києві. За результатами загального аналізу крові (ЗАК) та біохімічного дослідження (сироваткове залізо (СЗ); загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові (ЗЗЗСК), коефіцієнт насичення трансферину (КНТ)) обстежені були розподілені на три групи. У групу I (29 осіб) увійшли діти, хворі на ФРБТ та ЗДА I ст. (гемоглобін 110–114 г/л для дітей до 12 років та 110–119 г/л для дітей 12–17 років, еритроцити нижче $3,8 \times 10^{12}$; діагностичні критерії відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу «Залізодефіцитна анемія», наказ МОЗ України від 02.11.2015 р. №709). У групу II було включено 91 дитину з ЛДЗ (гемоглобін вище 115 г/л для дітей до 12 років та вище 120 г/л для дітей 12–17 років, еритроцити вище $3,8 \times 10^{12}$, зниження СЗ, підвищення ЗЗЗСК, КНТ (СЗ/ЗЗЗСКx100%) нижче 17%). У групу III було включено 40 пацієнтів із ФРБТ без порушення обміну заліза. Групи були репрезентативними за віком і статтю пацієнтів. Діагноз ФРБТ встановлювали на підставі даних клініко-лабораторного обстеження та інструментальних методик (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, динамічна ультразвукова холецистографія (ДУХ) з жовчогінним сніданком. Ультразвукові дослідження проводили на апараті Siemens G50 за загальноприйнятою методикою, в якості жовчогінного сніданку застосовано сорбіт.

Критерії включення в дослідження: клініко-інструментальні ознаки ФРБТ, тривалість захворювання від першого встановлення діагнозу не менше 12 місяців, відсутність супутньої патології ШКТ, отримання поінформованої згоди від учасника дослідження та його батьків (законних представників).

Критерії виключення з дослідження: холецистит або інша супутня патологія органів ШКТ, прихильність особливій дієті чи способу харчування (вегетаріанство, веганство, тощо), запальні захворювання ротової порожнини, відмова від участі у дослідженні.

Жирнокислотний спектр ліпідів еритроцитів, плазми венозної крові і змішаної слини визначали методом газорідинної хроматографії (хроматограф серії «Цвет-500» із подум'яно-іонізуючим детектором в ізотермічному режимі) за методикою К.М. Синяк (1976). Забір крові для досліджень проводили з кубітальної вени протягом 1–2 доби перебування в стаціонарі. Слину збирали вранці натщесерце до проведення гігієни ротової порожнини спльовуванням в одноразовий лабораторний посуд. У якості контрольних використані відповідні показники практично здорових дітей порівнянного віку, отримані аналогічним методом. Статистичну обробку даних виконано за допомогою Microsoft Excel 2007.

Результати дослідження та їх обговорення При вивченні анамнезу захворювання встановлено, що діти із сидеропенією мали більш високу частоту загострень ФРБТ протягом останніх 12 місяців, що склала $3,03 \pm 0,14$ у дітей із ЗДА І ст., $2,12 \pm 0,09$ у пацієнтів з ЛДЗ і $1,43 \pm 0,12$ у дітей з ФРБТ і нормальними показниками обміну заліза. Загострення ФРБТ у дітей із ЗДА І ст. мали статистично достовірно більшу тривалість ($p < 0,05$), ніж у дітей з ФРБТ та нормальним обміном заліза ($8,8 \pm 0,3$ і $7,9 \pm 0,2$ дня відповідно). Середня тривалість загострень ФРБТ у дітей з ЛДЗ становила $8,3 \pm 0,1$ дня та була вищою, ніж у дітей без сидеропенії, статистично достовірної різниці не досягнуто. Це вказує на обтяження перебігу ФРБТ при поєднанні з ДЗ.

Виявлені при клінічному обстеженні хворих скарги та симптоми були віднесені до трьох основних груп: біль, диспептичні та астено-вегетативні порушення. Провідною скаргою на момент госпіталізації був біль у правому підребер'ї, спонтанний і пальпаторний, який турбував усіх обстежуваних. Водночас, як у дітей з ЛДЗ ($p < 0,05$), так і у дітей із ЗДА І ст. ($p < 0,01$), статистично достовірно частіше спостерігалися болі в правому підребер'ї, пов'язані з психоемоційним напруженням. Так, вказаний симптом турбував 27,6% дітей з ФРБТ і ЗДА І ст. та 20,9% хворих з ФРБТ і ЛДЗ, в той час як хворі без ДЗ скаржилися на посилення болю, пов'язане з психоемоційним напруженням, тільки в 7,5% випадків.

Астено-вегетативні прояви, зокрема підвищена стомлюваність, загальна слабкість, блідість шкірних покривів, запаморочення, періодичні головні болі, були інтенсивнішими і зустрічалися частіше ($p < 0,05$) в групах І та ІІ. Абдомінальні болі, пов'язані з психоемоційним напруженням, а також виразні астено-вегетативні симптоми, що об'єктивно не відповідали тяжкості захворювання, вважаємо обумовленими сидеропенією.

Наявність ЛДЗ або ЗДА І ст. у хворих на ФРБТ пов'язана зі змінами в проявах кишкової диспепсії. У пацієнтів з ДЗ частіше ($p < 0,05$), ніж в групі порівняння, спостерігалася зниження апетиту, метеоризм і порушення випорожнень з переважанням закріпів. За даними копрологічного дослідження, у дітей з ФРБТ і ДЗ частіше ($p < 0,05$) виявлялася стеаторея 2-го типу та перетравлювана рослинна клітковина в калі. Таким чином, сидеропенія у дітей з ФРБТ асоціюється з погіршенням процесів травлення і всмоктування в кишечнику.

При ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини у пацієнтів встановлено статистично достовірні відмінності щодо форми і розміру ЖМ у дітей І

та ІІ груп порівняно з хворими ІІІ групи. Жовчний міхур у пацієнтів з ФРБТ і ДЗ достовірно частіше ($p < 0,01$), ніж у дітей з ФРБТ, був збільшений у розмірах, розтягнутий. У групах І та ІІ вказана характеристика ЖМ була притаманною 65,8% хворих і статистично достовірно ($p < 0,01$) переважала порівняно з числом випадків не зміненого за розміром ЖМ (18,3%) та дисформії ЖМ (15,9%). У групі І у 55% пацієнтів ЖМ мав нормальну форму та розмір, що статистично достовірно ($p < 0,01$) переважало над числом випадків збільшення розмірів ЖМ (25%) та дисформії ЖМ (20%).

Обчислення критерію Пірсона ($\chi^2 = 23,96$ при критичному значенні $\chi^2 = 9,21$ за рівня значимості $p < 0,01$) вказує на наявність зв'язку між ДЗ та збільшеним у розмірах, розтягнутим ЖМ при ФРБТ у дітей.

За результатами ДУХ із жовчогінним сніданком у хворих було діагностовано один з типів ФРБТ, відповідно до встановленої моторної здатності ЖМ (гіпер-, гіпо- або нормокінетична форма) і виявлених змін тонуусу сфінктерного апарату ЖВШ (гіпер-, гіпо- або нормотонічна форма). У пацієнтів із сидеропенією було виявлено статистично достовірно вищу ($p < 0,05$) частоту зниження моторної здатності ЖМ, яка склала 79,3% і 78% в групах І та ІІ відповідно проти 42,5% у групі ІІІ. Слід зазначити, що знижена функціональна здатність (гіпокінетика) ЖМ, виявлена у пацієнтів із ФРБТ та ЗДА І ст., а також у хворих на ФРБТ та ЛДЗ, за сучасними науковими даними, вважається попередницею холецистолітазу [1–3].

Встановлено відмінності в розподілі за типом дисфункції біліарної системи в групах пацієнтів з ФРБТ і залізодефіцитними станами (групи І та ІІ) порівняно з групою з ФРБТ без ДЗ (група ІІІ). У хворих на ЗДА І ст., а також у пацієнтів з ЛДЗ виявлявся переважно гіпотонічно-гіпокінетичний тип ФРБТ (58,6% і 41,8%, відповідно). Також у пацієнтів вказаних груп з високою частотою зустрічався нормотонічно-гіпокінетичний тип ФРБТ (20,7% і 27,5%, відповідно). У дітей з ФРБТ і нормальним обміном заліза зустрічалися гіпо- і гіпермоторні типи функції жовчних ходів, без переважання будь-якої форми розладів. Заслугує на увагу статистично достовірно ($p < 0,05$) нижча частота гіперкінетичних форм ФРБТ у хворих із залізодефіцитними станами. У групі дітей із ЗДА І ст. гіперкінетичні форми ФРБТ не виявлені, а серед пацієнтів з ЛДЗ вказаний тип дисфункцій був діагностований у 4,4% випадків, в той час як у хворих із нормальними показниками обміну заліза гіперкінетичні форми ФРБТ діагностовані в 40% випадків. Вважаємо, що це відповідає науковим даним про те, що форми ФРБТ із підвищеною моторикою ЖШ внаслідок виснаження регуляторних та адаптаційних механізмів через деякий час можуть трансформуватися в гіпомоторні [2]. Переважання гіпомоторних форм ФРБТ у дітей із залізодефіцитними станами вказує на більш глибоку у них функціональну недостатність жовчних ходів, яку можна вважати свідченням негативного впливу залізодефіциту на функціонування біліарної системи. Очевидно, ДЗ сприяє формуванню зниженої моторної здатності ЖШ, що є клінічно несприятливим з огляду на можливість біліарного сладжу та наступного утворення каменів жовчних ходів [1,2].

Нами проведено газохроматографічний аналіз спектра ЖК ліпідів еритроцитів, плазми крові і змішаної слини в групах дітей із ФРБТ у фазі загострення (зразки отримано протягом перших 24 годин перебування в стаціонарі). Визначали концентрацію наступних жирних кислот: лауринова (С12:0), міристинова (С14:0), пентодеканова (С15:0), пальмітинова (С16:0), маргарінова (С17:0), стеа-

Таблиця

Спектр вищих жирних кислот еритроцитів, плазми крові і слини в групах дітей із ФРБТ (%)

Назва ЖК	I група (n=15), M±m	II група (n=38), M±m	III група (n=15), M±m	Контроль (n=20), M±m
Еритроцитарні мембрани				
C12:0	4,3±0,4	5,0±0,6	3,9±0,3	–
C14:0	10,2±0,6*	8,8±0,4*	6,5±0,6	–
C15:0	4,7±0,9*	5,0±0,7*	3,3±0,3	–
C16:0	29,6±1,1#	28,1±1,0#	27,5±1,2#	33,6±0,8
C17:0	2,1±0,4*	1,9±0,3	1,4±0,4	–
C18:0	13,7±0,8*#	13,1±1,0#	11,1±0,4#	17,6±0,6
C18:1	14,6±1,1*#	14,5±1,0*#	18,6±0,7	20,5±0,9
C18:2	10,4±1,0*#	12,5±0,9	13,8±0,9	14,5±1,1
C18:3	1,2±0,3*	1,5±0,7	2,5±0,5	–
C20:4	9,2±0,7*#	9,6±1,0#	11,4±0,6#	13,9±0,7
Плазма венозної крові				
C14:0	11,1±0,4*#	9,1±0,6	8,9±0,5	8,7±1,0
C15:0	1,1±0,2#	1,2±0,2#	0,9±0,1	–
C16:0	40,1±1,1*#	39,9±1,0*#	35,9±1,2	33,6±1,0
C17:0	1,4±0,1*	1,4±0,3	1,2±0,1	–
C18:0	6,7±0,8#	6,8±1,0#	6,8±0,4#	9,7±0,5
C18:1	14,6±1,1	14,5±1,0	15,1±0,7	15,5±1,3
C18:2	20,2±1,0*#	22,5±0,9#	23,9±0,9	25,7±1,0
C18:3	1,0±0,3*	1,5±0,7	2,3±0,5#	0,9±0,1
C20:4	3,8±0,7*#	3,1±1,0*#	5,0±0,6	5,8±0,6
Змішана слина				
C14:0	6,9±0,6*#	6,3±0,4*#	3,4±0,6#	1,4±0,3
C15:0	5,9±0,9	6,0±0,7	5,7±0,3	–
C16:0	34,6±1,1	33,1±1,0	33,5±1,2	34,0±1,4
C17:0	2,3±0,4	1,9±0,3	2,2±0,4	–
C18:0	16,9±0,8*#	16,6±1,0*#	13,9±0,4#	12,7±0,4
C18:1	23,0±0,8*#	21,5±1,0*#	25,4±0,7	25,4±0,7
C18:2	8,4±1,0#	11,5±0,9#	10,5±0,9#	17,9±1,0
C18:3	1,0±0,3*#	1,5±0,7#	2,5±0,5#	5,0±0,5
C20:4	1,0±0,7*#	1,6±1,0*#	2,9±0,6	3,8±0,5

Примітка: # – вірогідність показників (p<0,05) відносно контролю; * – вірогідність показників (p<0,05) відносно групи III.

ринова (C18:0), олеїнова (C18:1), лінолева (C18:2), лінолена (C18:3), арахідонова (C20:4).

Як видно з таблиці, було виявлено різницю між спектрами ЖК еритроцитів хворих усіх груп та відповідними показниками контрольної групи. Основу жирнокислотного спектра еритроцитів у здорових дітей складають пальмітинова (C16:0), стеаринова (C18:0), олеїнова (C18:1), лінолева (C18:2) та арахідонова (C20:4) кислоти. У дітей

із ФРБТ встановлено односпрямовані зміни в складі ЖК еритроцитів, що полягали у виявленні, додатково до згаданих ЖК, лауринової (C12:0), міристинової (C14:0), пентодеканової (C15:0), маргаринової (C17:0), ліноленої (C18:3) кислот. Таким чином, жирнокислотний спектр еритроцитів у пацієнтів із загостренням ФРБТ був змінений за рахунок вкорочення вуглеводневих ланцюгів ЖК. Крім того, встановлено підвищену насиченість жирноки-

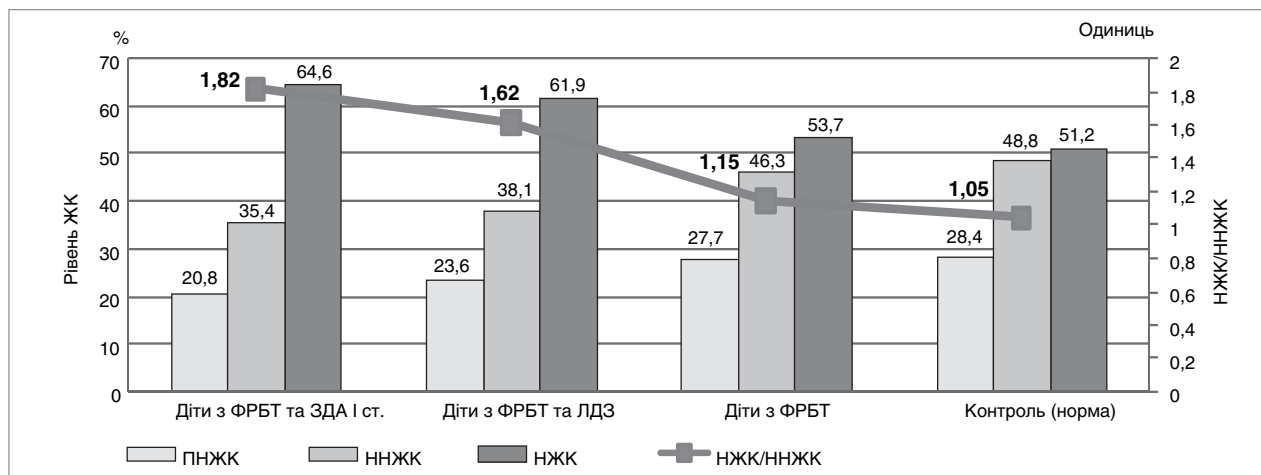


Рис. 1. Середні значення і співвідношення вмісту НЖК і ННЖК еритроцитів у обстежених дітей з ФРБТ у стадії загострення

слотного складу ліпідів еритроцитів у зразках, отриманих від пацієнтів усіх дослідних груп, порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$) за рахунок підвищення насичених (НЖК) та зменшення ненасичених (ННЖК) і поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). У хворих I і II груп виявлені зміни показників ЖК еритроцитів були більш виразними. Зокрема у хворих на ФРБТ і ЗДА I ст. порівняно з показниками дітей з ФРБТ без ДЗ виявлено статистично достовірно вищі ($p < 0,05$) рівні міристинової (C14:0), стеаринової (C18:0) кислот, а у пацієнтів з ФРБТ і ЛДЗ пентадеканової (C15:0) кислоти. Сумарний рівень НЖК був підвищений на 20,3% в групі I і на 15,3% в групі II порівняно з групою III. Встановлено статистично достовірне зниження ($p < 0,05$) частки ННЖК і ПНЖК у жирнокислотному спектрі еритроцитів дітей I і II груп порівняно з пацієнтами III групи (рис. 1). Ці зміни мали місце переважно за рахунок зниження вмісту олеїнової, лінолевої і арахідонової ЖК (на 21,5%, 24,7% і 19,5% відповідно) в еритроцитах у дітей з ФРБТ і ЗДА I ст. та за рахунок олеїнової і арахідонової ЖК (на 15,8% і 22,0% відповідно) – у пацієнтів з ФРБТ і ЛДЗ.

Отримані показники свідчать про порушення ліпідного метаболізму в біомембранах еритроцитів. Виявлені зміни спектра ЖК можуть бути наслідком накопичення в біологічних середовищах організму вільних радикалів й активування процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Характер змін спектра ЖК плазми венозної крові (табл. 1) хворих усіх груп мав однакову спрямованість зі змінами жирнокислотного спектра еритроцитів та відрізнявся від показників контрольної групи підвищеною насиченістю жирнокислотного складу ліпідів. Фракційний склад НЖК у групах дітей з ФРБТ відрізнявся від контролю за рахунок підвищення рівня всіх досліджуваних ЖК, з особливо виразним підвищенням вмісту міристинової і пальмітинової ЖК, що призводило до підвищення суми НЖК ($p < 0,05$ у всіх групах). При цьому сума ПНЖК статистично достовірно зменшувалась ($p < 0,05$), переважно за рахунок лінолевої та арахідонової ЖК ($p < 0,05$).

На рис. 2 показано підвищене значення відношення НЖК/ННЖК в усіх дослідних групах порівняно з контролем. У групах I та II цей показник був вищим (на 33% і 21%, відповідно), що вказує на більш глибокі відхилення показників жирнокислотного складу плазми крові у пацієнтів цих груп. Це свідчить про зрушення антиоксидантної рівноваги в гідрофільних середовищах організму пацієнтів. Водночас відхилення відношення

НЖК/ННЖК в плазмі крові хворих усіх груп було менш виразним, ніж відповідні зміни показників жирнокислотного спектра еритроцитів, за однакової спрямованості вказаних змін. Слід зазначити, що склад жирних кислот еритроцитів, який відображає жирнокислотний спектр клітинних мембран і адекватність процесів підтримки внутрішньоклітинного гомеостазу, є більш стабільним порівняно з відповідними показниками плазми крові. Зміни ліпідного спектра біомембран більш консервативні, ніж відповідні зміни в складі ліпідів плазми крові. Окрім того, показники жирнокислотного складу плазми відображають не лише антиоксидантний статус, але й енергетичний обмін організму. Показники ЖК плазми крові пов'язані з біологічною функцією інсуліну і тиреоїдних гормонів. Вищі ЖК, зокрема пальмітинова та олеїнова, є енергетичним субстратом для попереочносмугової мускулатури і серцевого м'яза, а також запасуються в адипоцитах [8]. З огляду на це, вважаємо закономірною меншу виразність порушень жирнокислотного спектра плазми крові порівняно із вказаними показниками еритроцитів у обстежених пацієнтів.

Основу спектра вищих ЖК слини, як у хворих дітей (див. табл. 1), так і в групі контролю, склали пальмітинова (C16:0), олеїнова (C18:1), і лінолева (C18:2) ЖК. При порівнянні складу жирнокислотного компоненту слини в групах пацієнтів із відповідними показниками контрольної групи виявлено значне зниження ($p < 0,05$) рівнів лінолевої (C18:2), ліноленої (C18:3) та арахідонової (C20:4) кислот і зростання ($p < 0,05$) міристинової (C14:0), появу в спектрі пентадеканової (C15:0) і маргаринової (C17:0) ЖК. Означені зміни були більш виразними у хворих I та II груп. Зокрема вміст лінолевої (C18:2) ЖК у слині пацієнтів I з ФРБТ і ЗДА I ст. був знижений на 20% порівняно із показником пацієнтів групи III; ліноленої (C18:3) – на 60,0% і 40,0% в групах I та II відповідно при порівнянні з групою III; арахідонової (C20:4) – на 65,6% в групі I та на 44,9% в групі II порівняно з групою III. Таким чином, у пацієнтів з ФРБТ і дефіцитом заліза спостерігалось виразне зниження вмісту ННЖК змішаної слини.

Композиційні зміни ЖК у слині за більшістю показників виявилися подібними до змін у плазмі крові (збільшення вмісту C14:0, поява C15:0, C17:0, зниження C18:2 і C20:4). Водночас ці зміни, за однакової спрямованості, були більш виразними в слині, ніж у плазмі крові хворих. Означений факт можна пояснити спотворенням функції

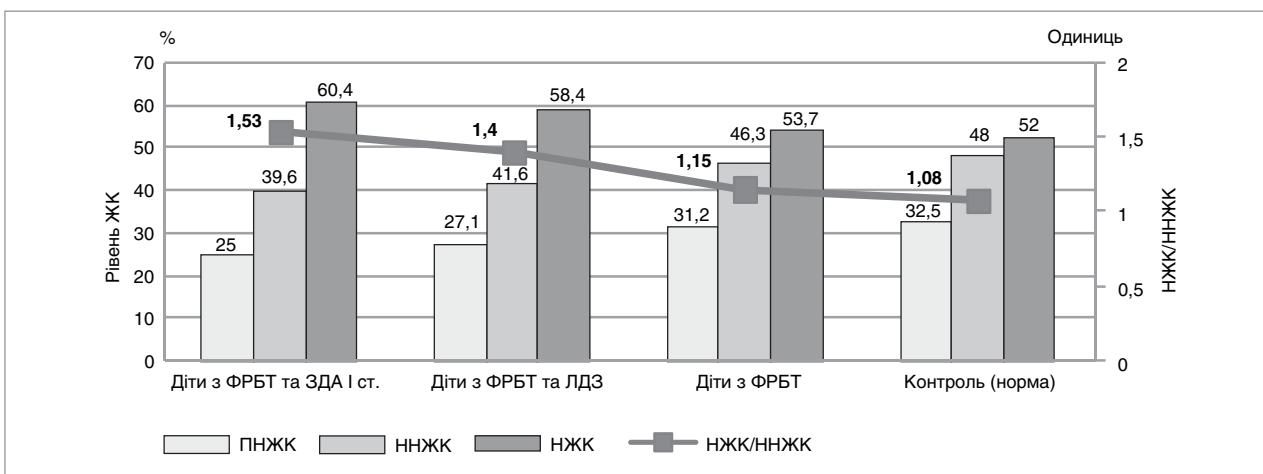


Рис. 2. Середні значення і співвідношення вмісту НЖК і ННЖК плазми венозної крові у обстежених дітей із ФРБТ у стадії загострення

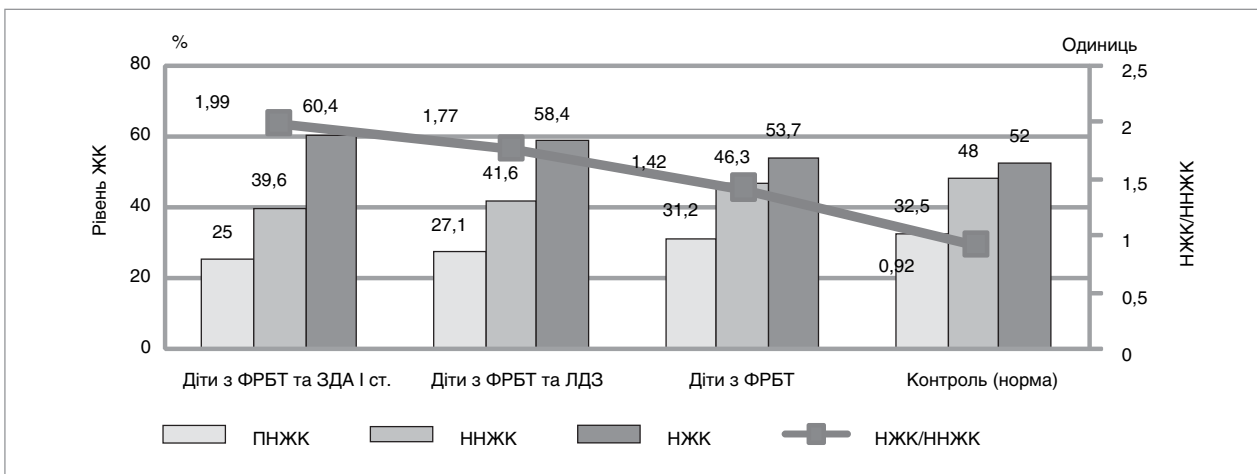


Рис. 3. Середні значення і співвідношення вмісту НЖК і ННЖК слини в обстежених групах дітей з функціональним розладом біліарного тракту в стадії загострення

слинних залоз в умовах порушеної нейровегетативної регуляції ШКТ, яка має місце при ФРБТ та поглиблюється при сидеропенії [2,3,7,10].

Як видно на рис. 3, при загостренні ФРБТ у дітей має місце підвищення насиченості жирнокислотного спектра слини, більш виразне у дітей з ФРБТ і ДЗ (групи I та II). Виявлені відхилення вказують на активацію ПОЛ та зниження антиоксидантної здатності слини.

При порівнянні змін у співвідношенні НЖК/ННЖК еритроцитів, плазми крові і змішаної слини обстежених хворих найбільш виразне відхилення даного показника від контролю виявлено у зразках слини пацієнтів. Це, на нашу думку, вказує на роль слини і гематосаліварного бар'єру в компенсації метаболічних зрушень [9] при ФРБТ, особливо виражених при гіпоксії внаслідок дефіциту заліза у хворих I та II груп.

Висновки

1. При дефіциті заліза у дітей має місце обтяжений перебіг ФРБТ — підвищена частота і тривалість загострень ФРБТ, а також більш виразна диспепсична та астено-вегетативна симптоматика при загостренні порівняно з дітьми з ФРБТ і нормальними показниками обміну заліза.

2. Сидеропенія у дітей з ФРБТ асоціюється ($p < 0,05$) зі збільшенням у розмірах, гіпомоторним ЖМ і гіпотоніч-

но-гіпокінетичним типом ФРБТ, що є клінічно несприятливим з огляду на можливість холелітазу.

3. У дітей з ФРБТ мали місце зміни жирнокислотного спектра еритроцитів, плазми крові і слини, які мали однакове спрямування та характеризувалися підвищенням вмісту НЖК і зниженням вмісту ННЖК, переважно за рахунок ПНЖК. Порушення спектра ЖК у пацієнтів з ФРБТ було статистично достовірно ($p < 0,05$) більш значимим при ЛДЗ і ЗДА I ст., що вказує на виразне підвищення ПОЛ при поєднанні ФРБТ і залізодефіцитних станів.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені особливості перебігу ФРБТ у дітей із дефіцитом заліза вказують на необхідність додаткових лікувально-реабілітаційних заходів у вказаній групі пацієнтів. Порушення жирнокислотних спектрів еритроцитів, плазми крові і змішаної слини у цих пацієнтів обумовлюють необхідність включення до схем лікування терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту, що підвищить ефективність лікувально-реабілітаційних впливів.

Однакова спрямованість змін жирнокислотного спектра слини, плазми крові і еритроцитів свідчить про можливість та актуальність аналізу слини як біологічного матеріалу з метою діагностики стану процесів ПОЛ у дітей з ФРБТ. Тим самим підтверджується універсальність і значення дослідження слини з діагностичною метою у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

- Ильченко И. А. Значение билиарных дисфункций в патогенезе желчнокаменной болезни / И. А. Ильченко, О. В. Делюкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 70—78.
- Лоранская И. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта / И. Д. Лоранская. — Москва : Форте принт, 2013. — 92 С.
- Сміщук В. В. Клініко-патогенетичні механізми розвитку холелітазу у дітей та шляхи його запобігання: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / В. В. Сміщук. — Київ, 2015. — 22 с.
- Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення : наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 // Современная педиатрия. — 2013. — № 4. — С. 20—31.
- Шадрін О. Г. Проблемні питання харчування дітей раннього віку та шляхи їх вирішення / О. Г. Шадрін, Г. А. Гайдучик // Український мед. часоп. 2016. — 2 (112). — III/IV. — С. 68—69.
- Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases / Laass M. W., Straub S., Chainey S. [et al.] // BMC Gastroenterol. — 2014. — Vol. 14. — P. 184. doi: 10.1186/1471-230X-14-184.PMID:25326048
- Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review / De Andrade Cairo R. C., Rodrigues Silva L., Carneiro Bustani N., Ferreira Marques C. D // Nutr. Hosp. — 2014. — Vol. 29 (6). — P. 1240—9. doi: 10.3305/nh.2014.29.6.7245. Review.PMID:24972460
- Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocytes GLUT4 content and glucose uptake in association with AMPK activation / A. Bolsoni-Lopes, W. T. Festuccia, P. Chimin [et al.] // Lipids Health Dis. — 2014. — Vol. 13. — P. 199. doi: 10.1186/1476—511X—13—199.
- Peluso I. Salivary and Urinary Total Antioxidant Capacity as Biomarkers of Oxidative Stress in Humans / I. Peluso, A. Raguzzini // Patholog Res Int. — 2016; 2016:5480267. doi: 10.1155/2016/5480267. Epub 2016 Feb 7. Review.PMID:26966611
- The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia / M. Yokusoglu, O. Nevruz, O. Baysan [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. — 2007. — Vol. 212 (4). — P. 397—402. PMID:17660705

Клинические проявления и жирнокислотный баланс у детей с билиарной дисфункцией и дефицитом железа

Ю.В. Марушко, Е.И. Нагорная, Т.С. Брюзгина

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

Цель: изучение влияния дефицита железа (ДЖ) на клинические проявления и спектр жирных кислот (ЖК) эритроцитов, плазмы крови и слюны у детей с функциональным расстройством билиарного тракта (ФРБТ).

Пациенты и методы. Обследовано 160 детей 9–17 лет, проходивших лечение в стационаре по поводу обострения ФРБТ. По показателям обмена железа дети были распределены на 3 группы: I — 29 детей с ФРБТ и анемией I степени; II — 91 ребенок с ФРБТ и латентным ДЖ; III — 40 детей с ФРБТ и нормальными показателями обмена железа. Методы исследования включали: изучение анамнеза, клиническое обследование, показатели ОАК, СЗ, ЗЗЗСК, расчет КНТ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и динамическую ультразвуковую холецистографию с желчегонным завтраком, хроматографический анализ спектра ЖК эритроцитов, плазмы крови и слюны.

Результаты. Установлено, что при ДЖ у детей с ФРБТ имеет место увеличение частоты и длительности обострений ФРБТ, повышенная частота диспептических и астено-вегетативных проявлений при обострении, снижение моторики желчного пузыря и гипотонически-гипокинетический тип ФРБТ. Изменения жирнокислотного спектра эритроцитов, плазмы крови и слюны у детей с ФРБТ были однонаправленными и характеризовались повышением насыщенности спектра ЖК. У пациентов с ДЖ эти изменения были статистически достоверно ($p < 0,05$) более выраженными.

Выводы. При ДЖ у детей наблюдается отягощенное течение ФРБТ за счет повышенной частоты и продолжительности обострений, диспептических и астено-вегетативных проявлений в фазе обострения, снижение моторной способности желчных ходов, а также повышение насыщенности жирнокислотных спектров эритроцитов, плазмы крови и смешанной слюны, которое указывает на усиление ПОЛ.

Ключевые слова: дети, функциональное расстройство билиарного тракта, дефицит железа, спектр жирных кислот, эритроциты, плазма, слюна.

Clinical manifestation and fatty acid balance in children with biliary dysfunction and iron deficiency

U.V. Marushko, K.I. Nagorna, T.S. Bryuzgina

Bogomolets National Medical University

Objectives: to study the effect of iron deficiency (ID) on the clinical manifestation and erythrocytes, plasma and saliva fatty acids spectrum in children with functional disorders of the biliary tract (FDBT) 160 children 9–17 years old were examined who had been treated in hospital for FDBT exacerbation. According to the iron metabolism parameters children were divided into 3 groups: I — 29 children with FDBT and I-degree ID anemia; II — 91 children with FDBT and latent ID; III — 40 children with FDBT and normal iron metabolism tests. Methods: the study of anamnesis, clinical examination, CBC, serum iron, TIBC indexes, percent transferrin saturation calculation, ultrasound of the abdomen and dynamic ultrasound cholecystography with choleretic breakfast, chromatographic analysis of erythrocytes, plasma and saliva fatty acid spectrum. Results: it was found that ID children have an increase in the frequency and duration of FDBT exacerbations, increased frequency of dyspeptic and asthenic-vegetative symptoms during exacerbation, decreased gallbladder motility and hypotonic-hypokinetic FDBT type. Changes in the erythrocytes, plasma and saliva fatty acid spectra were unidirectional in children with FDBT, and exhibited an increase in the fatty acid saturation. These changes were statistically significantly ($p < 0.05$) more expressed in patients with ID.

Conclusion: Burdened course of FDBT is observed in children with ID due to increased frequency and duration of exacerbations, dyspeptic and asthenic-vegetative symptoms in the acute phase, minor bile ducts motility, as well as increased fatty acid spectra saturation in erythrocytes, plasma and mixed saliva, which indicates increased lipid peroxidation.

Key words: children, functional disorder of the biliary tract, iron deficiency, fatty acid spectrum, erythrocytes, plasma, saliva.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №3 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Нагорная К.И. — Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18

Брюзгина Т.С. — Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18

Статья поступила в редакцию 2.06.2016 г.

УДК 616.61-001-053.31:618.3-071-08

А.Г. Бабінцева

Роль терапевтичних втручань у формуванні гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):122-127; doi 10.15574/PP.2016.66.122

Мета — вивчити асоціації між характером терапевтичних втручань і формуванням гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із тяжкою перинатальною патологією в ранньому неонатальному періоді.

Пацієнти та методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 95 доношених новонароджених із клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, у 65 з яких спостерігалися порушення функціонального стану нирок, у 30 — гостре пошкодження нирок. Для визначення зв'язку між характером терапевтичних втручань та розвитком гострого пошкодження нирок проведено логістичний регресійний аналіз із розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Результати. Встановлено, що постнатальними факторами, які поглиблюють ренальну дисфункцію та підвищують ризик формування гострого пошкодження нирок у критично хворих доношених дітей, є використання оксигенотерапії вільним потоком (ВШ 3,13; 95% ДІ 1,059–9,225, $p<0,05$), петльових діуретиків (ВШ 15,8; 95% ДІ 4,035–61,901, $p<0,05$), препаратів з інотропною дією (ВШ 9,0; 95% ДІ 3,187–25,41, $p<0,05$), протисудомних засобів (ВШ 17,38; 95% ДІ 3,818–79,117, $p<0,05$), свіжозамороженої плазми (ВШ 5,14; 95% ДІ 1,548–17,09) на тлі застосування вентиляційної підтримки та комбінованої антибіотикотерапії. Доношені новонароджені з проявами гострого порушення нирок, порівняно з дітьми з проявами порушень функціонального стану нирок на тлі тяжкої перинатальної патології, мають статистично значуще більш високу середню оцінку за Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System впродовж раннього неонатального періоду (відповідно 15,1 \pm 3,2 балу та 11,3 \pm 2,84 балу, $p<0,05$).

Висновки. Застосування терапевтичних втручань поглиблює несприятливі ефекти гіпоксичного пошкодження нирок і підвищує ризик формування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією, що пов'язано з оксидативним стресом, порушеннями центральних і периферичних гемодинамічних механізмів, безпосереднім пошкодженням клітин гломерулярної мембрани та каналцевого нефротелію.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, доношені новонароджені діти, штучна вентиляція легенів, оксигенотерапія, інотропи, аміноглікозиди, діуретики.

Вступ

Новонароджені діти з тяжкою перинатальною патологією мають клініко-параклінічні прояви пошкодження усіх основних систем органів (дихальної, серцево-судинної, нервової, гастроінтестинальної, ниркової тощо). Це зумовлює необхідність призначення комплексних лікувальних заходів, які іноді є «агресивними» та потенційно токсичними, особливо для морфофункціонально незрілого організму новонародженої дитини [6, 9, 10, 13]. Однією з мішеней, які зазнають токсичного впливу медикаментозного навантаження, є основний екскреторний орган — нирки. Підвищена чутливість нирок до токсичного пошкодження медикаментами зумовлена відносно високим нирковим кровотоком, який становить 25% від серцевого викиду, превалюванням ренальної екскреції для більшості ліків, великою капілярною площею та суттєвою метаболічною активністю [9, 12]. Використання багатьох терапевтичних заходів може поглиблювати негативні ефекти гіпоксії, тяжких інфекційних процесів, шоку, синдрому поліорганної невідповідності на функціонування нирок у дітей даної когорти, особливо на тлі призначення комбінації декількох потенційно нефротоксичних препаратів.

Для новонароджених найбільш високу нефротоксичність мають антибактеріальні засоби, особливо групи аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин, нетилміцин), глікопептидів (ванкоміцин), цефалоспоринів (цефотаксим), карбапенемів (іміпенем); протигрибкові (амфотерицин В); нестероїдні протизапальні препарати (індометацин, ібупрофен); сечогінні препарати (фуросемід) [3, 9, 10].

Розроблено рекомендації з попередження медикаментозно-індукованих ренальних пошкоджень [9], основними з яких є запобігання використанню нефротоксичних медикаментів при наявності альтернативи, призначення

найменш нефротоксичних поєднань, застосування коректних доз і проведення моніторингу ліків, обмеження тривалості лікування, застосування режиму однократного введення аміноглікозидів, проведення адекватної гідратації, відмова від використання салуретиків на фоні введення аміноглікозидів, а також динамічний лабораторний контроль функцій нирок [2, 9, 11].

Мета роботи — вивчити асоціації між характером терапевтичних втручань і формуванням гострого пошкодження нирок (ГПН) у доношених новонароджених із тяжкою перинатальною патологією в ранньому неонатальному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 95 доношених новонароджених із клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, з них у 65 спостерігалися порушення функціонального стану нирок (I група), у 30 — було діагностовано ГПН (II група). Дослідження здійснено на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених Чернівецьких міських комунальних медичних установ «Клінічні пологові будинки № 1 та № 2» за період 2013–2015 роки. Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків із дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету.

Встановлення тяжкості перинатальної патології проведено з використанням шкали гострої фізіології новонароджених — Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE) [14]. Критеріями відбору до груп дослідження була максимальна оцінка більше 15 балів за шкалою SNAPPE під час перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

Для вивчення характеру соматичної та акушерської патології в матерів дітей груп обстеження, а також особливостей перебігу гестаційного періоду та пологів проведено ретроспективний аналіз обмінних карт вагітних (Ф№113/о) та історій пологів (Ф№096/о).

Клінічне обстеження новонароджених здійснено за загальноприйнятою методикою з оцінкою стану гострої постнатальної адаптації за шкалою Апгар і визначенням клінічних симптомів перинатальної патології, а також проявів ниркової дисфункції.

Діагностика ГПН у новонароджених проведена за рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J.G. Jetton та D.J. Askenazi з урахуванням двох критеріїв: збільшення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 год., та/або рівня щоденного діурезу менше 0,5 мл/кг/год. протягом 6 год. [13].

Комплексна оцінка терапевтичних втручань здійснена за допомогою неонатальної шкали Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) [14].

Для статистичного аналізу результатів використано програми Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010) та MedCalc Software Version 16.1. За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро—Уїлка $>0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t -критерію Стьюдента. Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера. Різниця параметрів вважалася статистично значущою при $p < 0,05$. Для визначення зв'язку між факторами терапевтичних втручань та розвитком ГПН у хворих доношених новонароджених проведено логістичний регресійний аналіз із розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Результати вважалися статистично значущими, якщо значення ДІ не містили 1.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних обмінних карт та історій пологів у матерів показав, що новонароджені обох груп обстеження розвивалися на тлі комплексної соматичної та гінекологічної патології, обтяженого акушерського анамнезу, а також ускладненого перебігу антенатального та інтранатального періодів. Так, захворювання сечовидільної системи діагностувалися у 16 (24,6%) жінок I групи та у 14 (46,7%) жінок II групи, $p < 0,05$; ендокринної системи — відповідно у 21 (32,3%) жінки та у 10 (33,3%) жінок, $p > 0,05$; серцево-судинної системи — відповідно у 16 (24,6%) жінок та у 3 (10,0%) жінок, $p > 0,05$; шлунково-кишкового тракту — відповідно у 7 (10,8%) жінок і у 7 (23,3%) жінок, $p > 0,05$; запальні гінекологічні процеси — відповідно у 12 (18,5%) жінок та у 3 (10,0%) жінок, $p > 0,05$. Обтяжений акушерський анамнез спостерігався у 25 (38,4%) матерів I групи та у 18 (60,0%) матерів II групи, $p < 0,05$.

Перебіг гестаційного періоду був ускладнений загрозою самовільного викидню й передчасних пологів у 40 (61,5%) вагітних I групи та у 23 (76,7%) вагітних II групи, $p > 0,05$; анемією — відповідно у 32 (49,2%) жінок та у 13 (43,3%) жінок, $p > 0,05$; преєклампсією — відповідно у 7 (10,8%) жінок та в 1 (3,3%) жінки, $p > 0,05$. Шляхом кесаревого розтину за ургентними показаннями народилося 19 (29,2%) дітей I групи та 10 (33,3%) дітей II групи, $p > 0,05$.

Інтранатальний період був ускладнений дистресом плода, що загрожував життю, у 36,9% пологів I групи та

у 50,0% пологів II групи, $p > 0,05$; передчасним розривом навколоплідних вод — відповідно у 15,4% та у 26,7% випадків, $p > 0,05$; обвиттям пуповиною навколо шиї та тулуба плода — відповідно у 9,2% та у 20,0%, проведенням вакуум-екстракції — відповідно у 10,8% та у 3,3%. Вилиття меконіальних навколоплідних вод спостерігалось у 41,5% та у 43,3% пологів відповідно до груп дослідження, $p > 0,05$.

Оцінка антропометричних і гендерних показників новонароджених показала, що групи обстеження були репрезентативними. Так, середня маса тіла при народженні в дітей I групи становила $3353,0 \pm 496,03$ г; у новонароджених II групи — $3411,0 \pm 409,0$ г, $p > 0,05$. Середня довжина тіла дітей становила відповідно $53,3 \pm 2,53$ см та $53,5 \pm 2,27$ см, $p > 0,05$. Хлопчики превалювали в усіх групах обстеження — відповідно 44 (67,7%) та 19 (70,0%) дітей.

Результати клінічного обстеження дітей при народженні показали наявність порушень процесів гострої адаптації приблизно в половині новонароджених дітей з тяжкими порушеннями періоду постнатальної адаптації. Так, на 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали відмічалася у 6 (9,2%) дітей I групи та у 5 (16,7%) дітей II групи, $p > 0,05$; 4–6 балів — відповідно у 35 (56,0%) дітей та у 12 (40,0%) дітей, $p > 0,05$. На 5-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали відмічалася у 4 (6,2%) дітей I групи та у 5 (16,7%) дітей II групи, $p < 0,05$; 4–6 балів — відповідно у 29 (44,6%) та у 7 (23,3%), $p > 0,05$. Слід зазначити, що 23 (35,3%) дитини I групи та 12 (40,0%) дітей II групи народилися із задовільною оцінкою за шкалою Апгар, але їхній стан погіршився протягом перших години життя за рахунок поглиблення соматичної та/або неврологічної симптоматики.

Структура основної перинатальної патології в новонароджених груп порівняння була представлена асфіксією тяжкого ступеня у 3,1% випадків I групи та у 6,7% випадків II групи ($p > 0,05$), асфіксією помірного ступеня — відповідно у 16,9% та 10,0% ($p > 0,05$), синдромом аспірації меконію — відповідно у 6,2% та 3,3% ($p > 0,05$), поєднанням асфіксії тяжкого ступеня та аспірації меконію — відповідно у 3,1% та 6,7% ($p > 0,05$), поєднанням асфіксії помірного ступеня та аспірації меконію — відповідно у 18,5% та 10,0% ($p < 0,05$), набряком мозку — відповідно у 24,6% та 26,7% ($p > 0,05$), неонатальною енцефалопатією — відповідно у 23,1% та 26,7% ($p > 0,05$), синдромом дихальних розладів — відповідно у 4,6% та 10,0% ($p < 0,05$).

Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці щодо частоти нозологічних форм захворювань між порівнюваними групами, у доношених дітей з ГПН встановлено більш виражений ступінь тяжкості перинатальної патології, зокрема, клінічні прояви поліорганного ушкодження. Так, перебіг основного захворювання був ускладнений розвитком артеріальної гіпотензії у 32,3% пацієнтів I групи та у 66,7% осіб II групи ($p < 0,05$), розладами мікроциркуляції, які характеризувалися позитивним симптомом «білої плями», — відповідно у 23,1% та 70,0% ($p < 0,05$), гастроінтестинальними розладами — відповідно у 36,9% та 66,7% ($p < 0,05$), геморагічним синдромом — відповідно у 7,7% та 30% ($p < 0,05$). Порушення функціонування нервової системи у вигляді судомного синдрому спостерігалось у 10,8% осіб I групи та 40,0% осіб II групи ($p < 0,05$).

За існуючими рекомендаціями [13], діагноз ГПН у 10 (33,3%) дітей II групи встановлювався на основі збільшення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 год., у 7 (23,4%) дітей — рівня щоденного діурезу менше 0,5 мл/кг/год. протягом 6 год.,

Таблиця

Частота проведення потенційно нефротоксичних заходів терапевтичного втручання у дітей груп обстеження, n (%)

Характер терапевтичного втручання	IIA група (n=65)	IIB група (n=30)
Штучна вентиляція легень	63 (96,9)	29 (96,7)
СДППТ	2 (3,1)	1 (3,3)
Оксигенотерапія вільним потоком	40 (61,5)	25 (83,3) *
Інотропні препарати	20 (30,8)	24 (80,0) *
Добутамін 5 мкг/кг/хв.	20 (30,8)	15 (50,0)
Добутамін 10 мкг/кг/хв.	-	4 (13,3) *
Дофамін 5 мкг/кг/хв.	-	2 (6,7)
Дофамін 10 мкг/кг/хв.	-	3 (10) *
Гормони (дексаметазон)	-	1 (3,3)
Сечогінні препарати (лазіко/фуросемід)	3 (4,6)	13 (43,3) *
Протисудомні препарати / Нейроплегіки	29 (44,6)	28 (93,3) *
Сібазон	14 (21,5)	15 (50) *
Тіопентал	4 (6,2)	5 (16,7)
Натрію оксидбутират	11 (16,9)	8 (26,7)
Цефотаксим	13 (20)	11 (36,7)
Амікацин / гентаміцин	65 (100,0)	30 (100,0)
Адаптована суміш амінокислот	65 (100,0)	30 (100,0)
Свіжозаморожена плазма	5 (7,7)	9 (30) *
Еритроцити	-	2 (6,7)

Примітка: * – рівень значущості різниці показників між I та II групами, $p < 0,05$.

у 13 (43,3%) дітей – поєднання обох критеріїв. Результати нашого дослідження підтверджують дані інших авторів про достатню високу частоту розвитку неолігоуричного типу ГПН у новонароджених дітей, що часто призводить до пізньої діагностики даного стану, неадекватної корекції лікування та високої смертності в ранньому неонатальному періоді [13].

Усі діти обох груп обстеження виходжувалися у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених за умов дотримання охоронного режиму, отримували інфузійну терапію глюкозо-сольовими розчинами для покриття фізіологічних потреб і патологічних втрат рідини, часткове парентеральне живлення, комплексну антибіотикотерапію, ентеральне живлення зцідженним молоком за умов збереження толерантності до їжі. У таблиці наведено частоту проведення заходів терапевтичного втручання, які мають потенційно нефротоксичні ефекти, у групах обстеження.

Аналіз представлених факторів показав, що всі новонароджені діти обох груп обстеження потребували проведення вентиляційної підтримки в режимі інвазивної тригерної штучної вентиляції легень (ШВЛ) або самостійного дихання з позитивним тиском наприкінці видиху (СДППТ) через назальні канюлі. Застосовуючи вказаний тип терапевтичного втручання, з одного боку, проводиться протекція життєво важливих систем органів (дихальної, серцевої, нервової тощо), але, з іншого боку, це може призводити до суттєвих порушень гемодинамічних процесів та, як наслідок, до розладів ниркового кровотоку. У роботі [6] показано статистично значущі зв'язки між типом і параметрами вентиляційної підтримки та показниками, які характеризують взаємовідносини в системі «гемодинаміка – нирки», у доношених та передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.

Результати логістичного регресійного аналізу засвідчили, що шанси формування ГПН у хворих новонародже-

них статистично значуще збільшуються при використанні оксигенотерапії вільним потоком до переведення дитини на ШВЛ (ВШ 3,13 при 95% ДІ 1,059–9,225, $p < 0,05$). Негативні наслідки неконтрольованої кисневої терапії пов'язані з розвитком патологічного оксидативного стресу, накопиченням значної кількості активних форм кисню, які спричинюють руйнування фосфоліпідних і білкових складових клітинних мембран, структурну деградацію білків-ферментів і запуск процесів некрозу та/або апоптозу. Клітинами-мішенями для кисневих радикалів можуть стати як недостатньо структурно та функціонально зрілі клітини гломерулярної мембрани, так і канальцевий нирковий епітелій у критично хворих новонароджених дітей [9].

Формування ГПН у доношених дітей з клінічними проявами тяжкої пренатальної патології пов'язане з використанням інотропної підтримки (ВШ 9,0 при 95% ДІ 3,187–25,41, $p < 0,05$). При цьому в новонароджених II групи, порівняно з дітьми I групи, статистично значуще частіше вводилися високі дози добутаміну та дофаміну. За даними літератури, основні ефекти добутаміну пов'язані з вибірковою стимуляцією β_1 -адренергічних рецепторів, а також слабкою синергічною дією на β_2 - та α -адренорецептори. Його ефекти проявляються у поліпшенні скорочувальної функції шлуночків серця, що супроводжується зниженням тиску в судинах малого кола кровообігу, центрального венозного тиску, тиску у правому та лівому передсердях при відсутності негативного впливу на баланс кисню в міокарді [1, 5]. Функція нирок поліпшується внаслідок збільшення серцевого викиду та вторинного збільшення ренальної перфузії. Але препарат має позитивну інотропну активність при відсутності вазопресорної дії, що може призводити до розвитку системної гіпотензії та значної тахікардії, особливо на фоні гіповолемії, та перерозподілу крові з внутрішніх органів до скелетних м'язів зі зменшенням ренального кровотоку [1].

Допамін (дофамін) є природним попередником норадреналіну та має дозозалежний вплив на α - та β -адренергічні рецептори за рахунок вивільнення норадреналіну з гранулярних пресинаптичних депо. Вважалось, що у «нирковій» дозі 2–4 мкг/кг/хв. проходить переважно активація дофамінових A_1 -рецепторів, що клінічно проявляється посиленням ниркового кровотоку. Проте в останні роки цей ефект піддають сумнівам, у зв'язку з чим призначення допаміну в низьких дозах із метою профілактики ГПН не рекомендується [1, 11]. При застосуванні більш високих доз препарату активуються α - та β_1 -рецептори, унаслідок чого збільшується частота серцевих скорочень, серцевий викид та ударний об'єм крові, а також незначно змінюється периферичний опір судин. При збільшенні дози понад 5–7,5 мкг/кг/хв. починає домінувати α -міметичний ефект у вигляді підвищення артеріального та венозного тиску, вазоспазму, збільшення передвантажання лівого шлуночка, зменшення мезентеріального та ниркового кровотоку [1, 5]. Перевагою препарату є його здатність перерозподіляти кровоток зі скелетних м'язів до нирок і внутрішніх органів. До важливих недоліків належить наявність значного компонента непрямої дії (ефективність зменшується при виснаженні запасів ендogenous норадреналіну), здатність при високих дозах викликати вазоконстрикцію, яка перевищує ефект ниркової вазодилатації та може спричинити некроз нирок, а також негативний вплив на мезентеріальний кровоток і перфузію кишечника [1, 4].

Несприятливий вплив на функціонування нирок у доношених новонароджених за умов порушень постна-

тальної адаптації тяжкого ступеня мають сечогінні препарати, зокрема, фуросемід або лазікс (ВШ 15,8 при 95% ДІ 4,035–61,901, $p < 0,05$). Основним механізмом дії цього петльового діуретика є пригнічення транспорту іонів натрію та хлору шляхом блокади $\text{Na}^+\text{2Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортеру 2-го типу у висхідній частині петлі Генле [2]. Також петльові діуретики варіабельно збільшують нирковий кровоток за рахунок підвищення синтезу простагліцину. Останній може призводити до небажаних ефектів, у тому числі до відкриття боталлової протоки в новонароджених дітей [7]. Крім того, фуросемід має нефротоксичні ефекти, опосередковані порушенням транспорту кальцію [3, 16].

Слід зазначити, що фуросемід досягає тубулярної поверхні петлі Генле переважно шляхом активного транспорту, а не шляхом гломерулярної фільтрації чи пасивної дифузії. Цей активний транспорт здійснюється за рахунок енергії, яка виробляється розташованими біля базальної мембрани мітохондріями. Зниження ренальної перфузії призводить до недостатнього притоку енергетичних субстратів й кисню, пригнічення активного транспорту фуросеміду до клітин-мішеней та, за умови тяжкої гіпоксії, формування резистентності до діуретиків. При ГПН секреція фуросеміду знижена також унаслідок акумулювання ендogenous органічних аніонів, які конкурують із діуретиком за транспорт органічних аніонів [7]. За умов тяжкої гіпоксії при використанні фуросеміду концентрація натрію знижується до діуретичного порогу через декілька годин, після чого настає компенсаторна постдіуретична затримка натрію. При надмірному надходженні натрію ефект постдіуретичної затримки останнього стає клінічно значущим та може нівелювати діуретичний ефект засобу. Цей феномен «рикошету» зумовлений компенсаторною активацією ренін-ангіотензинової системи, стимуляцією симпатно-адреналової системи та аргінін-вазопресорної активності, зменшенням рівня передсердного натрійуретичного пептиду [7]. На даний момент продовжується дискусія щодо корисності використання фуросеміду при розвитку ГПН [8, 15].

Результати проведеного дослідження показали, що формування ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей відбувається також на тлі більш частого використання протисудомних засобів і препаратів, застосованих із метою адаптації до вентиляційної підтримки (ВШ 17,38 при 95% ДІ 3,818–79,117, $p < 0,05$), а також препаратів крові для досягнення гемостатичного та протианемічного ефектів (ВШ 5,14 при 95% ДІ 1,548–17,09). На нашу думку, ці статистично значущі взаємозв'язки можна пояснити наявністю глибоких гемодинамічних і коагуляційних порушень, на тлі яких призначаються вказані препарати.

Необхідно зауважити, що усі діти обох груп обстеженні отримували комплексну антибіотикотерапію, одним із компонентів якої були препарати групи аміноглікозидів. Поряд із корисними антибактеріальними властивостями, аміноглікозиди мають також побічні ефекти, у тому числі високу нефротоксичність, яка реалізується завдяки ряду особливостей їх фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей. Одна з них пов'язана з процесами транспорту препаратів у зону розвитку нефротоксичної дії (кров — корковий шар нирки — лізосоми), друга — взаємодією аміноглікозидів із лізосомами та іншими органелами клітин проксимальних звивистих каналців. Внутрішньоклітинно аміноглікозиди спричинюють інгібування метаболізму фосфоліпідів за рахунок порушення функцій мітохондрій з наступним накопиченням реактивних метаболітів кисню, активуючи механізми

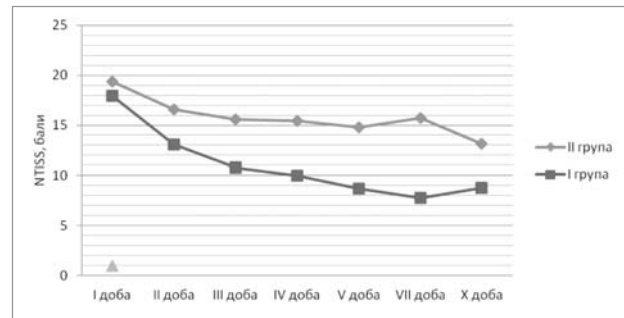


Рис. Показники Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System у дітей груп обстеження

вільнорадикального апоптозу. Також вони порушують синтез протеїнів в ендоплазматичному ретикулумі та функції натрій-калієвого насоса [2, 9]. Основним наслідком нефротоксичного ефекту АГ є формування неолігоуричного типу ГПН. Крім того, зниження діурезу та зменшення об'єму первинного фільтрату супроводжується збільшенням концентрації антибіотиків у просвіті каналців та відповідно збільшенням їх нефротоксичності [3].

Враховуючи, що у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених критично хворі новонароджені отримують комплексне лікування, нами проведено аналіз показників Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) у групах обстеження в динаміці лікування впродовж перших десяти діб життя [14]. Результати дослідження наведено на рисунку.

У доношених новонароджених, у яких на тлі тяжкої перинатальної патології розвинулося ГПН, порівняно з критично хворими дітьми з порушеннями функціонального стану нирок, відмічалася статистично значуща вища комплексна оцінка терапевтичних втручань упродовж раннього неонатального періоду. Про це свідчить статистично значуща різниця середньої оцінки NTISS за вказаний період лікування, яка в дітей I групи становила $11,3 \pm 2,84$ балу, у дітей II групи — $15,1 \pm 3,2$ балу ($p < 0,05$).

Таким чином, вплив наведених факторів терапевтичних втручань і медикаментозного лікування, з одного боку, спрямований на протекцію життєво важливих систем органів і захист пацієнтів від несприятливих ефектів гіпоксичних пошкоджень, з іншого — може спричинити негативні наслідки щодо функціонування цілого організму, у тому числі поглибити ниркову дисфункцію та підвищити ризик формування ГПН. Це пов'язано з патологічними умовами оксидативного стресу, порушеннями центральних і периферичних гемодинамічних механізмів, безпосереднім пошкодженням клітин гломерулярної мембрани та каналцевого нефротелію.

Висновки

Доношені новонароджені з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології розвиваються за умов несприятливого впливу комплексу патологічних анте- та інтранатальних факторів на тлі соматичної й гінекологічної патології в матері, а також обтяженого акушерського анамнезу.

Формування ГПН у дітей з порушеннями процесів постнатальної адаптації тяжкого ступеня статистично значуще пов'язано з оцінкою за шкалою Апгар менше 3 балів наприкінці п'ятої хвилини життя та клінічними проявами тяжкого поліорганного пошкодження з ураженням дихальної, серцево-судинної, нервової та гастроінтестинальної систем.

Постнатальними факторами, які поглиблюють ренальну дисфункцію та підвищують ризик формування ГПН у критично хворих доношених дітей, є використання оксигенотерапії вільним потоком (ВШ 3,13; 95% ДІ 1,059–9,225, $p < 0,05$), петльових діуретиків (ВШ 15,8; 95% ДІ 4,035–61,901, $p < 0,05$), інотропних (ВШ 9,0; 95% ДІ 3,187–25,41, $p < 0,05$) та протисудомних засобів

(ВШ 17,38; 95% ДІ 3,818–79,117, $p < 0,05$), свіжозамороженої плазми (ВШ 5,14; 95% ДІ 1,548–17,09) на тлі застосування вентиляційної підтримки та комбінованої антибіотикотерапії.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на вивчення можливих напрямків профілактики токсичного пошкодження нирок у пацієнтів неонатальних відділень інтенсивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гарбар М.О. Кардіотонічні і вазопресорні препарати в практиці лікаря-анестезіолога / М.О. Гарбар // Медицина невідкладних станів. — 2014. — № 6 (61). — С. 187–192.
2. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов / К.М. Бушма, В.В. Спас, И.А. Шпаль [и др.] // Новости хирургии. — 2009. — Т. 17, № 1. — С. 157–162.
3. Козлова Е.М. Острая почечная недостаточность у новорожденных / Е. М. Козлова, Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — Июнь. — С. 53–69.
4. Корсунов В.А. Влияние дофамина та добутамина на стан систолічної, діастолічної функції лівого шлуночка та легеневого кровообігу при септичному шоку у дітей / В.А. Корсунов // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. — 2010. — Т. 11, № 1. — С. 58–62.
5. Маянская С.Д. Положительные инотропные средства для лечения острой сердечной недостаточности / С.Д. Маянская // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, № 4. — С. 79–85.
6. Piga O.O. Діагностика та прогнозування гемодинамічних порушень у новонароджених з перинатальною патологією: автореф. ... д.мед.н.: спец. 14.00.09 «Педіатрія» / О.О. Piga. — Харків, 2013. — 49с.
7. Стопінчук О.В. Порівняльна характеристика петльових діуретиків / О.В. Стопінчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2013. — Т. 17, № 2. — С. 510–515.
8. Cerda J. Overload in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury / J. Cerda, G. Sheinfeld, C. Ronco // Fluid Blood Purif. — 2010. — Vol. 29. — P. 331–338.
9. Drug-induced nephrotoxicity in the newborn: the state of the art [Electronic resource] / V. Fanos, R. Antonucci, M. Mussap [et al.]. — Access mode : <http://www.researchgate.net/publication/268331900>. — Title from screen.
10. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection / A. Girardi, E. Raschi, S. Galletti [et al.] // Drug. Saf. — 2015. — Vol. 38. — P. 535–551. DOI 10.1007/s40264-015-0288-6.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group / KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // Kidney Int. Suppl. — 2012. — Vol. 2. — P. 1–126.
12. Leena M. Drug-induced nephrotoxicity and its management — an overview // M. Leena, S. Vijayakumar, A.Y. Rao // International Bulletin of Drug Research. — 2013. — Vol. 2 (3). — P. 50–65.
13. Neonatal Acute Kidney Injury [Електронний ресурс] / David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton [et al.] // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. E463–473. — Режим доступу: <http://pediatrics.aapublications.org/content/early/2015/07/08/peds.2014-3819>
14. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D.K. Richardson, J.E. Gray, M.C. McCormick [et al.] // Pediatrics. — 1993. — Vol. 91 (3). — P. 617–623.
15. Tawaw J. Diuretics in acute kidney failure: useful or harmful? / J. Tawaw, P. Saudan // Rev. Med. Suisse. — 2011. — Vol. 2, № 7 (284). — P. 501–504.
16. The SPARK Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury / S.M. Bagshaw, R.T.N. Gibney, F.A. McAlister [et al.]. — 2010. — Vol. 11. — P. 50–55.

Роль терапевтических вмешательств в формировании острого повреждения почек у доношенных новорожденных детей с тяжелой перинатальной патологией

А.Г. Бабинцева

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Цель — изучить ассоциации между характером терапевтических вмешательств и формированием острого повреждения почек у доношенных новорожденных детей с тяжелой перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде.

Пациенты и методы. Проведено комплексное клинико-параclinical обследование 95 доношенных новорожденных детей с клиническими проявлениями тяжелой перинатальной патологии, у 65 из которых наблюдались нарушения функционального состояния почек, у 30 — острое повреждение почек. Для изучения связи между характером терапевтических вмешательств и развитием острого повреждения почек проведен логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты. Установлено, что постнатальными факторами, которые усугубляют ренальную дисфункцию и повышают риск формирования острого повреждения почек у критически больных доношенных детей, являются использование оксигенотерапии свободным потоком (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,059–9,225, $p < 0,05$), петлевых диуретиков (ОШ 15,8; 95% ДИ 4,035–61,901, $p < 0,05$), препаратов с инотропным действием (ОШ 9,0; 95% ДИ 3,187–25,41, $p < 0,05$), противосудорожных препаратов (ОШ 17,38; 95% ДИ 3,818–79,117, $p < 0,05$), свежозамороженной плазмы (ОШ 5,14; 95% ДИ 1,548–17,09) на фоне проведения вентиляционной поддержки и комбинированной антибиотикотерапии. Доношенные новорожденные дети с проявлениями острого повреждения почек, в сравнении с детьми с нарушениями функционального состояния почек на фоне тяжелой перинатальной патологии, имеют статистически значимо более высокую среднюю оценку по Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System на протяжении раннего неонатального периода (соответственно $15,1 \pm 3,2$ балла и $11,3 \pm 2,84$ балла, $p < 0,05$).

Выводы. Использование терапевтических вмешательств усугубляет неблагоприятные эффекты гипоксического повреждения почек и повышает риск формирования острого повреждения почек у доношенных новорожденных детей с тяжелой перинатальной патологией, что связано с оксидативным стрессом, нарушениями центральных и периферических гемодинамических механизмов, непосредственным повреждением клеток гломерулярной мембраны и канальцевого нефротелия.

Ключевые слова: острое повреждение почек, доношенные новорожденные дети, искусственная вентиляция легких, оксигенотерапия, инотропы, аминогликозиды, диуретики.

The role of the therapeutic procedures in the formation of acute kidney injury of term newborns with severe perinatal pathology**A.G. Babintseva**

HSEEU «Bukovinina State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Purpose — to study associations between the character of the therapeutic procedures and formation of acute kidney injury in term newborns with severe perinatal pathology in early neonatal period.**Patients and methods.** A comprehensive clinical-paraclinical examination of 95 term newborns with clinical signs of severe perinatal pathology has been carried out, including 65 of them with disorders of the renal functional condition, and 30 — with acute kidney injury. To detect the connection between the character of therapeutic procedures and development of AKI a logistic regression analysis has been conducted with calculation of chance correlation (CC) and 95% of confidence interval (95% CI).**Results.** Postnatal factors aggravating renal dysfunction and increasing the risk of acute kidney injury formation in critically sick term babies have been found to be: the use of oxygen therapy with free flow (CC 3.13; 95% CI 1.059–9.225, $p<0.05$), loop diuretics (CC 15.8; 95% CI 4.035–61.901, $p<0.05$), medicines with inotropic action (CC 9.0; 95% CI 3.187–25.41, $p<0.05$), antispasmodic drugs (CC 17.38; 95% CI 3.818–79.117, $p<0.05$), fresh frozen plasma (CC 5.14; 95% CI 1.548–17.09) against the application of ventilation support and combined antibiotic therapy. Term newborns with signs of ARL in comparison with babies having the signs of renal functional state disorders against severe perinatal pathology have statistically considerably higher average estimation according to Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System during early neonatal period (15.1±3.2 score and 11.3±2.84 score respectively, $p<0.05$).**Conclusions.** The use of therapeutic procedures aggravates unfavourable effects of hypoxic renal lesion and increases the risk of acute kidney injury formation in term newborns with severe perinatal pathology, which is associated with oxidative stress, disorders of central and peripheral hemodynamic mechanisms, direct cellular lesions of the glomerular membrane and canalicular nephrothelium.**Key words:** acute kidney injury, term newborns, mechanical lung ventilation, oxygen therapy, inotropes, aminoglycosides, diuretics.**Сведения об авторах:****Бабинцева А.Г.** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, Театральная пл., 2; тел. (0372) 53-05-27.

Статья поступила в редакцию 16.03.2016 г.

НОВОСТИ**Опухоли уничтожат вспышками света**

Группа ученых из Техасского университета Сан-Антонио (University of Texas at San Antonio) описала новый способ уничтожения опухолей. Мэттью Гдовин (Matthew Gdovin) считает, что благодаря этой разработке можно будет справиться с неоперабельными опухолями, а кроме того такой подход поможет бороться с раком у детей.

Он предлагает вводить в опухоль нитробензальдегид, который проникает в раковые клетки. После этого на опухоль воздействуют ультрафиолетом. Это приводит к закислению содержимого клеток и их последующей гибели. Они показали, что через два часа после такой обработки 95% опухолевых клеток оказались мертвы.

Исследователи протестировали этот подход на трижды негативном раке молочной железы, который наибо-

лее сложно поддается лечению. Им удалось остановить рост опухолей у мышей, страдающих этой формой рака, а шансы грызунов на выживание увеличились вдвое.

Ученые считают, что такой подход применим для большинства типов опухолей. Кроме того, в отличие от химиотерапии, такой метод не приведет к развитию побочных эффектов — он более точный и действует непосредственно на новообразование.

Гдовин также работает над созданием фотоактивируемых наночастиц, предназначенных для борьбы с метастазирующим раком. Он предполагает, что неизвазивные методы позволят справиться с опухолями, расположенными в труднодоступных местах, например, в головном мозге или позвоночнике.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.61-003.4-053.31:617.55-089

**О.К. Слепов, І.Ю. Гордієнко, О.П. Пономаренко,
М.Ю. Мигур, В.В. Коцовський, М.В. Пономаренко**

Успішна хірургічна корекція гігантської кістозної мальформації лівої нирки з компресією органів черевної порожнини у новонародженої дитини

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):128-132; doi 10.15574/PP.2016.66.128

Наведено клінічний випадок лікування дитини з природженою вадою розвитку лівої нирки — природженою гідронефротичною трансформацією III ступеня, ускладненої компресією органів черевної порожнини. Проведено оперативне лікування: лапаротомію, видалення мальформованої нирки. Результат хірургічної корекції представленої вади розвитку — добрий.

Ключові слова: природжена вада розвитку нирки, гідронефроз, хірургічна корекція, новонароджена дитина.

Вступ

Природжені вади розвитку сечовидільної системи становлять 20–30% серед усіх природжених вад розвитку в дітей [1, 7, 9]. Аномалії розвитку сечовидільного тракту на рівні мисково-сечовідного сегменту (МСС) призводять до розвитку природженого гідронефрозу (ПГ), вперше описаного у 1841 р. P. Rayer. Хвороба виявлена при проведенні аутопсії в місячного малюка.

Гідронефроз є одним із найбільш поширених захворювань у дитячій хірургічній практиці. Його частота становить 1 : 100 — 1 : 500 дітей. ПГ у дівчаток виникає в 1,5 рази частіше, ніж у хлопчиків. Односторонній гідронефроз виявляється значно частіше за двосторонній [2]. Ступінь розвитку гідронефротичної трансформації знаходиться в прямій залежності від величини та протяжності звуженої зони МСС, тривалості захворювання, ступеня ураження ниркової паренхіми та вираженості запального процесу [3, 9].

Згідно з класифікацією Лопаткіна Н.А. [1], виходячи із сучасних теоретичних уявлень про гідронефроз, хворобу поділяють на дві групи:

I. Первинний, або природжений, гідронефроз, що розвивається внаслідок аномалії верхніх сечових шляхів.

II. Вторинний, або набутий, гідронефроз, що розвивається як ускладнення іншого захворювання.

Як природжений, так і набутий гідронефроз можуть перебігати асептично або мати інфекційні ускладнення. ПГ поділяють на три ступені:

I. Розширення лише миски (пієлоектазія), з незначним порушенням ниркової функції.

II. Розширення не тільки миски, але й чашок (гідрокалікоз), зі зменшенням товщини паренхіми нирки і значущим порушенням її функції.

III. Різка атрофія паренхіми нирки, з трансформацією останньої в тонкостінний мішок.

Функцію фетального гемодіалізу в плода виконує плацента, а не нирки, підтримуючи водний та сольовий баланс. Фетальні нирки починають продукувати гіпотонічну сечу між 5 та 9-м тижнями гестації, поступово збільшуючи її продукцію і досягаючи рівня 50 мл/год. Мальформації тканини нирки та сечоводу в МСС призводять до розвитку гідронефротичної трансформації вже у плода. Смерть епітеліальних клітин клубочків і каналців нирки настає при декомпенсації функціонування лімфатичної системи нирки [1].

Гідронефроз із патологією сечовидільної системи, яка найбільш часто діагностується при проведенні пренатального ультрасонографічного дослідження, становить 50% від усіх аномальних знахідок у плодів [8].

Дослідження функціонального стану нирки в дітей з ПГ має принципове значення при виборі раціонального методу лікування. Гемодинамічні порушення в нирці відіграють, за сучасними уявленнями, значну роль у патогенезі захворювання. Головним принципом лікування ПГ є дія на етіологічний фактор і механізм його розвитку, що включає необхідність хірургічної корекції обструкції, спрямованої на відновлення уродинаміки [2].

При підготовці хворого з гідронефрозом до операції, в передопераційному періоді деякі лікарі застосовують дренажування нирки. Інші, в термінальних стадіях гідронефрозу та при вираженій недостатності видільної функції нирки, виконують черезшкірну пункційну нефростомію з наступним (через 14–16 днів) дослідженням функціональних характеристик деблокованої нирки, а у випадку їх зростання проводять органозберігаючу операцію [4, 5].

Продукція сечі і надходження її в ниркову миску відбувається навіть при вираженій гідронефротичній трансформації. Тому слід надавати перевагу органозберігаючим реконструктивно-пластичним операціям, спрямованим на видалення ураженого МСС.

На сучасному етапі розвитку хірургічного лікування малюків із гідронефрозом проблема не втрачає своєї актуальності: частота виникнення ПГ не стає меншою, а результати лікування значно не поліпшуються. Описовий клінічний випадок є рідкісним, потребував невідкладних заходів щодо діагностики та хірургічного лікування складної вади розвитку сечовидільної системи.

Клінічний випадок хірургічного лікування гігантської кістозної мальформації лівої нирки, ускладненої компресією органів черевної порожнини (ОЧП) у новонародженого.

Хлопчик О. народився в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України». Природжена вада розвитку сечовидільної системи запідозрена після проведення пренатального ультрасонографічного дослідження (рис. 1).

Для уточнення діагнозу та проведення диференціальної діагностики вирішено провести магнітно-резонансну томографію (МРТ) плода в терміні 29–30 тижнів гестації. Після проведення МРТ плода виявлено ознаки кістозної мальформації лівої нирки. Встановлено наявність кістозного утворення в лівій половині черевної порожнини, розмірами до 7,22x8,84x9,0 см; патології інших ОЧП не виявлено. Також за допомогою МРТ плода виявлено ознаки аномалії розвитку центральної нервової системи, гіпоплазію мозочка, скроневи та потиличних часток, часткову агенезію мозолистого тіла, розширення прозорої перегородки, ділянки тенторіальної вирізки і задніх відділів

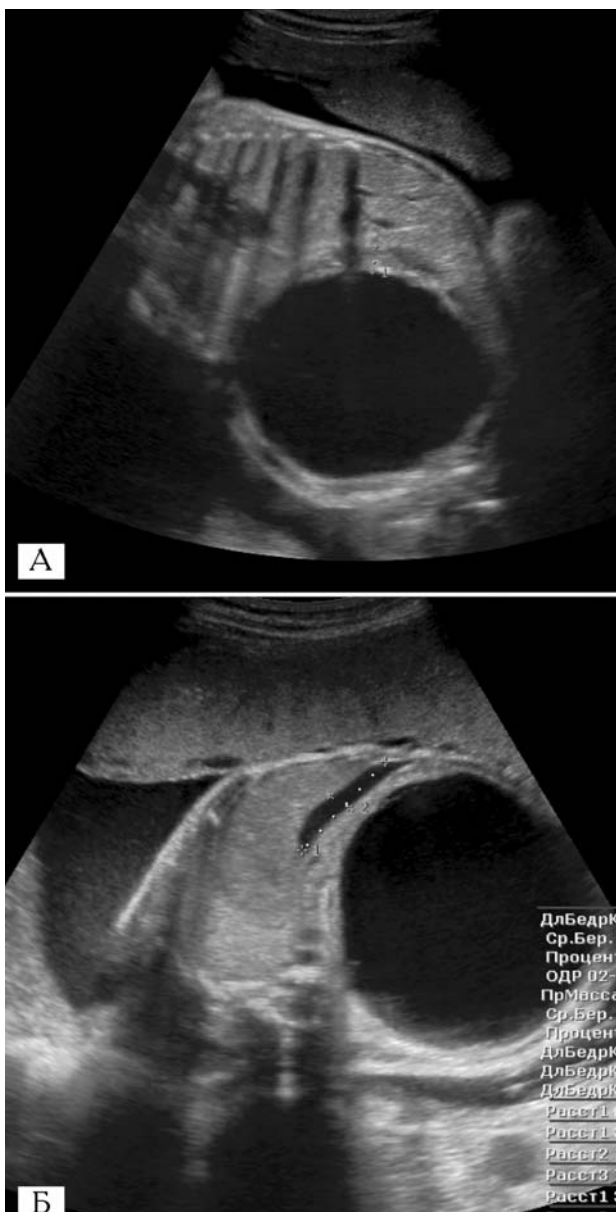


Рис. 1 (а, б). Пренатальне ультразвукове дослідження плода (25–26-й тиждень гестації)

міжпівкруглої щілини (рис. 2). При проведенні фетальної ЕХО-кардіографії виявлено мінімально відкриту артеріальну протоку, незначну гіпоплазію дуги аорти.

У зв'язку з множинними природженими вадами розвитку (МПВР) плода для проведення родорозршення і хірургічної корекції МПВР у новонародженої дитини вагітну направлено до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України».

Дитина (хлопчик) народилася природним шляхом, від I вагітності, I термінових пологів, у терміні 38 тижнів гестації, у стані асфіксії тяжкого ступеня, оцінкою за шкалою Апгар 4/5 балів, з масою 3450 г. Після народження дихання самостійне, адекватне. З полового залу дитину транспортовано до реанімації новонароджених і недоношених дітей, де проведено первинне постнатальне обстеження. За даними біохімічного аналізу крові виявлено підвищення рівня креатиніну та сечовини. Шляхом ехокардіографії (ЕхоКГ) діагностовано дефект міжпередсердної



Рис. 2 (а, б). Пренатальна магнітно-резонансна томографія плода (29–30-й тиждень гестації)

перетинки, відкрите овальне вікно та відкриту артеріальну протоку, гіпертензію легеневої артерії та підтверджено гіпоплазію дуги аорти. Після проведення нейросонографії встановлено УЗ-ознаки аномалій розвитку головного мозку: гіпоплазія мозолистого тіла та мозочка, розширення області тенторіальної вирізки. Постнатальне ультрасонографічне дослідження ОЧП та органів заочеревинного простору виявило УЗ-ознаки утворення в лівій половині черевної порожнини, розмірами 110x95 мм, округлої форми з чіткими краями, рівними контурами, анехогенним вмістом. При кольоровому доплерівському картуванні активний кровообіг в утворенні не визначено. Катетеризовано сечовий міхур, відмічено олігоурію. Новонароджений консультований невропатологом і професором Слеповим О.К. У зв'язку з наявністю кістозного утворення черевної порожнини для подальшого обстеження та



Рис. 3. Оглядова рентгенограма органів грудної клітки і черевної порожнини новонародженого (2-га доба життя)

лікування дитину переведено до хірургічного відділення в умови дитячої реанімації.

При госпіталізації стан дитини був тяжким, обумовленим МПВР. Відмічено збільшення розмірів живота за рахунок його лівих відділів. При оглядовій рентгенографії ОЧП виявлено зміщення кишечника праворуч і наявність об'ємного утворення в лівій половині черевної порожнини (рис. 3).

З перших днів життя в дитини спостерігалась олігоурія (0,7–1,2 мл/год/кг) з наступною тенденцією до збільшення добового діурезу, на тлі інфузійної терапії та застосування діуретиків.

Для уточнення діагнозу проведено постнатальну комп'ютерну томографію ОЧП із внутрішньовенним контрастуванням. У лівій половині черевної порожнини, з переходом у малий таз, виявлено об'ємне утворення великих розмірів – 7,2x8,9x8,0 см. Останнє створювало компресію суміжних органів, зміщуючи селезінку догори, петлі кишечника – вправо, деформуючи лівий поперековий м'яз та відтісняючи клітковину лівого заочеревинного простору. Також об'ємне утворення зміщувало черевний відділ аорти та нижню порожнисту вену праворуч і було заповнене однорідним рідинним вмістом. При внутрішньовенному підсиленні не виявлено ділянки накопичення контрасту. Зовнішні та внутрішні контури утворення чіткі, солідна периферична частина мала нерівномірну товщину, 0,2–0,5 см, яка по правому контуру була більше виражена, – до 1,6–1,8 см, структура її неоднорідна, за рахунок наявності кістозної частини, 1,5x1,0 см. Нижній полюс утворення розташований нижче за дно сечового міхура. Права нирка та наднирник візуалізувались нормально, анатомічних дефектів не виявлено (рис. 4).

З першої доби життя розпочато поступове вигодовування дитини. Харчовий об'єм вона не засвоювала, спостерігались зригування та блювання – як наслідок компресійного синдрому утворенням органів шлунково-кишкового тракту.



Рис. 4 (а, б, в). Постнатальна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням новонародженого О. (6-та доба життя)

Враховуючи наявність виражених клінічних проявів захворювання, абдомінального компресійного синдрому, відсутність активного кровообігу в різко стоншеній паренхімі мальформованої лівої нирки, на 5-ту добу життя, після проведення передопераційної підготовки, проведено операцію. Виконано лапаротомію, видалення гідронефротично трансформованої лівої нирки та сечоводу зліва (хірург — проф. Слепов О.К.). Не виключаючи можливість того, що утворення черевної порожнини могло бути тератомою злоякісного характеру, через гігантські розміри пухлини, прояви компресійного синдрому, а також ймовірність можливості пошкодження ОЧП і неможливість створення пневмоперитонеуму, — передопераційна пункція та лапароскопічна діагностика не проводились.

Особливості операції: проведено серединну лапаротомію; об'ємне утворення локалізоване заочеревинно, займало всю ліву, з переходом на праву, половину живота, від діафрагми і до малого тазу; створювало компресію селезінки, шлунка, печінки, кишечника, черевного відділу аорти та нижньої порожнистої вени. Після розкриття заочеревинного простору, зі значними технічними труднощами, виділено мальформовану нирку розмірами 12,0x8,0x7,0 см, тугоеластичної консистенції і товстою капсулою та наявністю розширених ниркових структур по медіальній її поверхні. При пункції утворення отримано 347.0 мл соломяно-жовтої рідини (при експрес-аналізі підтверджено, що вмістом утворення була сеча). Лівий сечовід був атрезованим, представленим у вигляді фіброзного тяжу. Поетапно виділено та видалено мальформовану нирку, виділено, перев'язано та пересічено фіброзно змінений лівий сечовід, ліву ниркову артерію та вену.

Лівий наднирник не видался (візуально незмінений). Відновлено фізіологічну герметичність черевної порожнини пошаровими швами. Враховуючи об'ємне оперативне втручання, дитині під час операції проведено інфузію свіжозамороженої плазми та відмитих еритроцитів.

Після операції дитину екстубовано на 2-гу добу. Права нирка виконувала фільтраційну функцію повноцінно: добовий діурез становив 450–500 мл на добу (5 мл/кг/год). З 2-ї доби, після операції, розпочато ентеральне харчування через назогастральний зонд, тоді ж відмічено появу самостійної дефекації. На 4-ту добу розпочато повне ентеральне харчування через рот.

На 7-му добу після операції дитину переведено з відділення реанімації до хірургічного відділення. Показники кінцевих продуктів азотистого обміну (креатинін, сечовина) поступово відновились до нормальних рівнів.

При виписці зі стаціонару клінічні та лабораторні показники не перевищували вікову норму. Дитина поступово прибавляла в масі тіла, годувалась харчовою сумішшю у віковому об'ємі і засвоювала його повністю; сечовипускання та випорожнення були самостійними, регулярними. Ознак ниркової недостатності не спостерігалось. Ефект від операції добрий.

Висновки

Наведений клінічний випадок є рідкісним і тому має велику наукову та практичну цінність для дитячих хірургів, урологів, реаніматологів, неонатологів та інших спеціалістів. Запропоновані діагностика й тактика хірургічного лікування наведеної природженої вади розвитку виявились ефективними, дали можливість врятувати життя дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А. Урология: учебник для вузов / Н.А. Лопаткин. — Москва: Гэотар-медиа, 2002. — С. 139–159.
2. Результаты лечения детей с гидронефрозом / В.С. Пантюхин, Д.В. Селиванов [и др.] // Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей: материалы научно-практической конференции детских урологов. — Москва, 2001. — С. 106.
3. Ческис А.Л. Принципы оперативной коррекции врожденных пороков развития лоханочно-мочеточникового и пузырно-мочеточникового сегментов у детей / А.Л. Ческис, В.И. Виноградов // Урология. — 2002. — № 2. — С. 34–37.
4. Does delaying pyeloplasty affect renal function in children with a prenatal diagnosis of pelvi-ureteric junction obstruction / B. Chertin, U. Rolle, A. Farkas [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. — 2003. — Vol. 38, № 9. — P. 1423.
5. Effect of urinary tract infection on ureteropelvic junction obstruction in a rat model / H. Moritz Hansen, Bing-Yin Wang, Naveed Afzal [et al.] // Urology. — 2003. — Vol. 61, № 4, April. — P. 858–863.
6. Elder J.S. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management / J.S. Elder // Pediatr Clin North Am. — 1997. — Vol. 44 (5). — P. 1299–1321.
7. The accuracy of antenatal ultrasonography in identifying renal abnormalities / C.E. Johnson, J.S. Elder [et al.] // Am. J. Dis. Child. — 1992. — Vol. 146 (10). — P. 1181–1184.
8. Thomas D.F. Fetal uropathy / D.F. Thomas // Br. J. Urol. — 1990. — Vol. 66 (3). — P. 225–231.
9. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy / A. Saari-Kemppainen, O. Karjalainen [et al.] // The Helsinki Ultrasound Trial. Lancet. — 1990. — Vol. 18. 336 (8712). — P. 387–391.

Успешная хирургическая коррекция гигантской кистозной мальформации левой почки с компрессией органов брюшной полости у новорожденного ребенка

А.К. Слепов, И.Ю. Гордиенко, А.П. Пономаренко, М.Ю. Мигур, В.В. Коцовский, М.В. Пономаренко

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

Представлен клинический случай лечения ребенка с врожденным пороком развития левой почки — врожденной гидронефротической трансформацией III степени, осложненной компрессией органов брюшной полости. Проведено оперативное лечение: лапаротомия, удаление мальформированной почки. Результат хирургической коррекции представленного порока развития — хороший.

Ключевые слова: врожденный порок развития почки, гидронефроз, хирургическая коррекция, ребенок грудного возраста.

Successful surgical correction giant cystic malformation of the left kidney with compression of the abdomen of newborn baby**O.K. Slyepov, I.Yu. Gordienko, O.P. Ponomarenko, M.Yu. Myhur, V.V. Kotsovskiy, M.V. Ponomarenko**

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

Presented clinical case of treatment of newborn with congenital left kidney malformation — severe congenital hydronephrosis, complicated by gastrointestinal compression. Surgical treatment included: laparotomy, excision of the left kidney. Good result of surgical correction of malformation was achieved.

Key words: congenital malformation of the kidney, hydronephrosis, surgical management, infant.

Сведения об авторах:

Слепов Алексей Константинович — засл. врач Украины, д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии 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 «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Пonomarenko Алексей Петрович — к.мед.н., н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28

Мигур Михаил Юрьевич — врач-хирург детский, м.н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Коцовский Владимир Васильевич — врач-хирург детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Пonomarenko Максим Викторович — врач-уролог детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Статья поступила в редакцию 23.02.2016 г.

НОВОСТИ**Любые вакцины можно будет сделать за неделю**

Вакцины против вируса Эбола, гриппа, токсоплазмы или других заболеваний можно будет сделать за неделю. Это утверждают специалисты из Массачусетского технологического института, которые уже успешно протестировали на мышах созданные таким образом вакцины.

В основе вакцины — мРНК, кодирующая тот или иной вирусный или бактериальный белок. РНК специальным образом упаковывается, а затем доставляется внутрь клеток. Там запускается процесс трансляции, синтезируются белки, провоцирующие развитие иммунного ответа. Исследователи считают, что таким образом можно создавать не только вакцины, защищающие от инфекционных агентов, но и противоопухолевые вакцины.

Несмотря на то, что идея создания РНК-вакцин появилась довольно давно, у ученых ушло более трех десятилетий для того, чтобы получить их. РНК упаковывали в дендримерную наночастицу — это позволило продлить время жизни молекулы. Для изготовления разветвленных дендримеров, способных образовывать сферические частицы, исследователи использовали полиэтиленгликоль и полиамины. Наночастицы проникали внутрь клеток и высвобождали содержащуюся в них РНК.

Вакцины, созданные таким образом, ученые протестировали на мышах — грызунам делали внутримышечные инъекции. Это приводило к развитию у животных иммунитета, их организм успешно боролся с инфекцией после введения настоящих патогенов.

Дэниел Андерсон (Daniel Anderson) пояснил, что производство вакцины занимает не более семи дней, а это значит, что пациентам можно будет оказать своевременную эффективную помощь.

Дэниел Андерсон (Daniel Anderson) пояснил, что производство вакцины занимает не более семи дней, а это значит, что пациентам можно будет оказать своевременную эффективную помощь.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.233/.24-06:616-018.2-007.1]-071-073.7-053.2

С.М. Пальчик, І.О. Вороньжев, І.О. Крамний

Морфоклінічні та променеві аспекти діагностики бронхолегеневих захворювань та їх ускладнень у дітей з дисплазією сполучної тканини (огляд літератури)

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):133-139; doi 10.15574/PP.2016.66.133

У статті наведено огляд літератури, присвячений сучасним питанням стану вивчення, променевим та морфоклінічним аспектам діагностики захворювань органів дихання та їх ускладнень, асоційованих із дисплазією сполучної тканини. Проведено аналіз ролі порушень розвитку сполучної тканини в патогенезі бронхолегеневих захворювань. Теоретично обґрунтовано важливість ранньої діагностики даної патології в дітей та значення променевих методів дослідження.

Ключові слова: дисплазія сполучної тканини, діти, захворювання легень, променева діагностика.

Останнім часом набуває значної актуальності питання захворюваності дітей на пневмонію, преморбідним станом якої є порушення розвитку сполучної тканини (СТ). Показники захворюваності дітей на пневмонію в країнах СНД, у тому числі в Україні, коливаються від 4 до 20 випадків на 1 000 дітей віком від 1 місяця до 15 років. Показник летальності від пневмонії серед дитячого населення України в середньому дорівнює 13,1 на 10 000 дітей. Помилки в діагностиці пневмоній, особливо в поліклінічних закладах, становлять до 15–20% [17]. За даними вітчизняних та закордонних джерел літератури, в останні роки має місце тенденція до росту частоти пневмоній з атипичним та рецидивним перебігом, який приводить до тяжких ускладнень, таких як пневмофіброз, емфізема, спонтанний пневмоторакс та бронхоектази, що закономірно обумовлює ранню інвалідизацію, обмеження життєдіяльності пацієнтів та збільшення числа дорослих хворих [18, 43].

Суттєву роль у перебігу цих пневмоній у дітей відіграє дисплазія сполучної тканини (ДСТ), яка призводить до значних морфологічних та функціональних змін органів дихання, що впливає на перебіг асоційованої патології. У таких випадках зростає кількість лікарняних помилок. Унаслідок патології СТ, структурних змін легень виникають ускладнення у вигляді нагноєнь, кровотеч, спонтанного пневмотораксу (СП), які і бувають причиною раптової смерті цього контингенту дітей. Серед нозологічних форм вищеперахована патологія легень та туберкульоз займають перше місце в структурі причин смерті хворих із ДСТ. Хронічна бронхолегенева патологія в дітей з ДСТ зустрічається в 52–66,7% випадків, тоді як популяційний показник становить 9,8–34,3% [2, 12, 14, 42]. Усе це вказує на нагальну необхідність ретельного вивчення закономірностей перебігу та діагностики пневмоній, які виникають на фоні дизморфогенезу СТ.

Дисплазія сполучної тканини — патологічний стан, який має прогресивний перебіг, в основі якого лежить системне порушення розвитку СТ в ембріональному періоді та після народження і який приводить до порушення функції органів та тканин. Останнім часом все частіше зустрічається термін «спадковий порушення СТ», який хоч і є синонімом ДСТ, проте використовується в більш широкому сенсі. Причиною захворювання є генетично детермінований дефект синтезу білків, котрі формують позаклітинний матрикс. Дисплазія сполучної тканини на даний час розглядається саме як патологічний стан, що виникає як реакція організму у відповідь на дію різноманітних несприятливих факторів.

Порушення структури СТ унаслідок зміни її функції має генералізований характер і призводить до поліорганної патології й формування різноманітних клінічних проявів недостатності СТ [3, 5, 6, 47].

Велике значення СТ, а отже, і порушень її розвитку, обумовлене значною поширеністю СТ в організмі,

яка становить близько половини маси тіла та виконує різноманітні функції, серед яких пластична, живильна, захисна та ін. В організмі вона представлена у вигляді пухкої та щільної СТ. Пухка СТ — це як клітинні компоненти (фібробласти, опасисті, ендотеліальні, плазматичні), так і поміжклітинна речовина, в якій вони знаходяться. Також в екстрацелюлярному матриксі знаходяться волокна СТ, зокрема, колагенові, еластичні та ретикулярні. Найбільший інтерес викликають колагенові волокна, основною функцією яких є формування та підтримка структурної цілісності тканин. Еластичні волокна, разом із колагеновими, виконують структурну функцію, а також підтримують пружність тканин. Руйнування еластичних волокон призводить до порушення пружності та розвитку тяжких станів, зокрема, емфіземи легень. Щільна СТ складається з різноорієнтованих у просторі колагенових волокон та підрозділяється на сформовану (утворює зв'язки, сухожилля, фіброзні мембрани, фасції) і несформовану (сітчастий шар шкіри, апоневрози, капсули лімфовузлів та ін.) [3, 10].

Етіологія та патогенез ДСТ до теперішнього часу залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що в основі клінічних проявів дезорганізації СТ лежать порушення розвитку (синтезу або складання, надмірної деградації) основних структурних білків екстрацелюлярного матриксу СТ — колагенів (переважно IV–VIII типів), а також фібрилогенезу. Слід зазначити, що ферментопатії, дефекти фібронектину, глікопротеїдів та еластину, мутації генів ферментів та їх кофакторів, таких як мідь, цинк, вітаміни С та В6, що беруть участь у синтезі колагену, теж призводять до аномалій тканинної структури [15, 25, 41, 50]. Останнім часом все частіше з'являються публікації про значну роль дефіциту магнію у формуванні ДСТ, який через зниження рівня матричних металопротеїназ негативно впливає на механічну міцність сполучнотканинних структур, передусім колагенових волокон [24]. Деякі дослідники вказують на аутоімунну природу порушень колагенового гомеостазу в структурі етіологічних чинників та роль екзогенних факторів [4]. Вважаючи на те, що в патогенез залучена СТ усього організму, морфологічно дизморфогенез СТ характеризується змінами структури колагену, глікопротеїдів [8, 12]. Загалом на даний час залишаються невивченими всі механізми розвитку ДСТ, що свідчить про актуальність даної проблеми.

Класифікація ДСТ. Класифікаційна концепція в нинішній час є досить дискусійним питанням, оскільки фенотипові ознаки ДСТ є чисельними, що значно затрудняє можливості їх згрупування [32]. Більшість дослідників розділяють ДСТ на диференційовану та недиференційовану (НДСТ). В основі диференційованої ДСТ лежить відомий генетичний дефект із певним

типом наслідування та чітка клінічна картина. Диференційовані форми відносяться до окремих нозологічних форм і виділені в рубриках Міжнародного класифікатора хвороб (МКХ-10). Класичними прикладами є синдроми Марфана, Елерса-Данло, в'ялої шкіри, недосконалий остеогенез та ін. Недиференційовані форми (за різними даними — «мезенхімальна недостатність», «мезенхімальна дисплазія», «сполучнотканинна дисплазія із змішаним фенотипом» та ін.) є генетично гетерогенною групою і не вкладаються в рамки відомих диспластичних синдромів, тому самостійно не є нозологічними одиницями і не мають місця в МКХ-10. Неоднорідність фенотипічних ознак та їх поєднань при НДСТ обумовлена насамперед їх мультифакторною (полігенною) природою [5, 16, 22]. Закономірно виникла потреба у відокремленні діагностично-значущих зовнішніх та внутрішніх фенотипічних проявів і поділ на групи. У зв'язку з цим виділяють 4 фенотипи НДСТ:

1) марфаноподібний — характеризується астеничним складом тіла, арахнодактилією, гіпермобільністю суглобів, сколіозом, ураженням клапанного апарату серця;

2) MASS-подібний (з англійської — «мітральний клапан», «аорта», «скелет», «шкіра») — порушення розвитку скелету, ураження шкіри, гіпермобільність суглобів та аномалії серця в вигляді пролапсу стулок і додаткових хорд;

3) для елерсоподібного фенотипу характерні гіпереластичність шкіри, геморагічний синдром, порушення розвитку скелета;

4) ШСЧ-фенотип (шкіра, серце, череп) — малі аномалії серця, стоншення та атрофія шкіри, лицьовий дизостоз, деформація вухних раковин, мікрогнатія [10].

За даними дослідників, найбільшу поширеність серед фенотипів НДСТ має MASS-подібний, який зустрічається у 38%. Друге та третє місця посідають елерсоподібний (25%) та марфаноподібний — 23% досліджуваних [2].

Клінічні прояви. Відомо понад 100 фенотипічних ознак синдрому ДСТ, проте основні прояви можна згрупувати в синдроми залежно від клінічних проявів. Основні зовнішні фенотипічні синдроми: неврологічний, торако-діафрагмальний, синдроми патології стопи та гіпермобільності суглобів, косметичний. Кардіальний, судинний, абдомінальний, бронхолегеневий синдроми відносяться до вісцеральних фенотипічних ознак ДСТ [9, 15]. Зустрічаються дані про патологію імунного статусу, асоційовану із синдромом ДСТ, що безпосередньо впливає на перебіг асоційованої патології. Так, низкою дослідників описано зниження активності Т-лімфоцитів, переважно Т-кілерів і сироваткового імуноглобуліну А, порушення фагоцитозу, зміни рівнів антитіл, порушення місцевого імунітету [9].

Діагностичний алгоритм, направлений на виявлення ДСТ, базується на комплексному аналізі результатів таких досліджень:

- клініко-анамнестичних;
- лабораторних (засновані, переважно, на аналізі стану окремих видів сполучнотканинних структур): визначення рівня глікозаміногліканів, фібронектину, оксипроліну в крові та сечі; маркерів деградації колагену I типу та маркерів формування кісткової тканини; імунологічні; молекулярно-генетичні дослідження;

- інструментальних методів дослідження: рентгенографія, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), електрокардіографія (ЕКГ), спірографія, доплерівське дослідження серця та судин, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та ін. [11, 16, 49].

Значна роль відводиться також торакодіафрагмально-

му синдрому. Описані диспластикозалежні зміни практично всіх структурних елементів грудної клітки. Причиною змін переважно є порушення розвитку хряща у вигляді дистрофічних змін хондроцитів і структурних дефектів хондритових волокон. При біохімічному дослідженні основної речовини реберних хрящів має місце порушення сульфатування глікозаміногліканів, зростання кількості глюкопротейдів та поява колагену III та IV типів, які в нормі не зустрічаються в структурі хряща. Частіше зустрічається воронкоподібна та кулеподібна деформація грудної клітки, значно рідше — астенична. Діагностується деформація осі хребта — сколіози, кіфози, їх комбінації. Зміна форми та деформація грудної клітки, порушення осі хребта, аномалії груднини та ребер ведуть до зменшення об'єму грудної порожнини, зміни положення та екскурсії діафрагми, звуження легеневої порожнини, підвищення тиску в системі малого кола кровообігу та формування ателектазів. Важливо зазначити, що значно впливає на тяжкість перебігу та обумовлює значний відсоток хронізації запальної патології змінний імунологічний стан, що створює передумови до тривалої персистенції збудників інфекційних хвороб [3, 11, 24, 49].

Сполучнотканинна дисплазія видозмінює клінічний перебіг респіраторних захворювань, у тому числі пневмонії, та призводить до формування ускладнень і погіршення прогнозу захворювання. Останнім часом значна кількість авторів указує на зміну клінічного перебігу пневмонії, пов'язаних із ДСТ. Обговорюється кореляційний зв'язок між тяжкістю ДСТ і тяжкістю перебігу пневмонії [13, 45].

Дані літератури про частоту ДСТ у певній мірі розбіжні та обумовлені переважно різними термінологічними, класифікаційними та діагностичними підходами. З одних джерел літератури відомо, що частота виявлення поодиноких зовнішніх фенотипових ознак становить 94% в осіб молодого віку, а поширеність безпосередньо ДСТ — від 30% до 65%. Інші дослідники вважають, що частота ДСТ у людей молодого віку становить 80%. Фенотипові ознаки ДСТ не завжди достовірно діагностуються в дітей дошкільного віку (11,1%), тоді як у дітей шкільного віку цей показник складає 31,1% [11, 15, 27]. Є припущення про вікову динаміку ознак ДСТ, що підтверджує маніфестацію ДСТ у дошкільному віці з піком у період статевого дозрівання. Отже, з дорослішанням клінічні прояви порушень розвитку СТ набувають більш виразної картини. Частота виявлення в сучасній популяції та клінічна значущість залежить від характеристик груп дослідження та кількості діагностичних критеріїв, які є досить варіабельними та неуніфікованими [7].

При ДСТ часто зустрічаються зміни дихальної системи. Ураження бронхолегеневих структур характеризуються порушенням фізіологічної архітектоники легеневої тканини, що приводить до функціональних змін трахеобронхіального дерева та альвеол, зниженням дренажної та елімінаційної функції бронхів, змін в'язкості бронхіального секрету, дискінезії повітряносних шляхів. Закономірно розвиваються асоційовані патологічні стани, зокрема, бронхоектази, спонтанний пневмоторакс, вентиляційні порушення. У процесі деградації та деструкції міжальвеолярних перегородок безпосередню участь приймають протеолітичні ферменти (протеїнази), що вивільняються при руйнуванні лейкоцитів у вогнищі запалення. Це приводить до формування незворотного збільшення повітряного простору дистальніше кінцевих бронхіол, тобто емфіземи. За даними патоморфологічних досліджень виявляється деструкція альвеолярних перегородок та стінок ацинусів, дифузний пери-

бронхіальний пневмосклероз, ознаки хронічних запальних процесів на фоні аномалій розвитку альвеол та бронхів [3, 46]. Морфологічні зміни СТ зазвичай виявляються вже в антенатальному періоді та характеризуються невисокою специфічністю, мають однопікові прояви при дисплазіях різного ступеня тяжкості [8]. Низка авторів вважає, що дискінезія трахеї та бронхів із надмірним пролапсом мембранозної стінки під час дихання відіграє провідну роль у розвитку рецидивної та хронічної патології легень. Слід пам'ятати, про анатомо-фізіологічні особливості бронхолегеневих структур у дитини дошкільного віку, а саме — остаточне диференціювання всієї бронхолегеневої системи зазвичай триває до 7 років. Разом із порушенням розвитку СТ вікові особливості дихальної системи дитини можуть додатково впливати на перебіг патології [28, 38].

Під терміном «пневмонія» в даний час розуміють гостре, як правило, інфекційне запалення легеневої тканини з розвитком запальної ексудації в альвеолах та ураженням СТ. У загальному понятті це значна група захворювань, які мають свою етіологію та патогенез та певні клініко-лабораторні особливості та тактику лікування. В доступній літературі достовірних даних щодо частоти пневмоній у дітей дошкільного віку на фоні ДСТ нами не знайдено. Проте актуальність проблеми респіраторних захворювань, зокрема, пневмоній, котрі виникають на фоні ДСТ, підтверджується значними труднощами в діагностиці, диференційній діагностиці, зниженням якості життя, високим відсотком хронізації процесу та виникненням ускладнень [48]. Діагностика пневмоній здійснюється за рахунок клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. Клінічні симптоми пневмонії значною мірою залежать від етіологічного фактора та не є специфічними. Так, для «типової» пневмонії, викликаній переважно *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, вважається характерним підвищення температури (згідно з рекомендаціями ВООЗ, >38°C), задишка, кашель із виділенням мокротиння та при обстеженні — вкорочення перкуторного звуку, жорстке дихання, посилене голосове тремтіння, крепітація або хрипи, підсилена бронхофонія. Пневмонії з «атиповим» перебігом переважно мають поступовий початок, сухий, малопродуктивний кашель та мало виражені фізикальні дані. Збудниками в цих випадках переважно є мікоплазми, хламідії та легіонели [1, 14, 36, 44].

Пневмонії, преморбідним станом яких є дисморфогенез сполучної тканини, мають низку характерних особливостей, в основі яких лежать морфологічні та функціональні зміни системи зовнішнього дихання. Розглянуті вище особливості системи органів дихання на фоні ДСТ приводять до розвитку запальних процесів. Встановлено збільшення частоти пневмоній із затяжним перебігом, вираженим бронхообструктивним синдромом на фоні фізіологічної гіперактивності бронхів, частим розвитком хронічних неспецифічних захворювань та фіброзу легень. У цих хворих частіше розвиваються атипові пневмонії, викликані внутрішньоклітинними збудниками, розвитком запального процесу первинно в інтерстиціальній, перибронхіальній, периваскулярній сполучній тканині, а потім із залученням у патологічний процес альвеол та бронхіол [13, 14]. Відсутність вираженого внутрішньоальвеолярного ексудативного компоненту обумовлює подеколи значні труднощі в діагностиці та часто не діагностується як пневмонія. При рецидивному перебігу запального процесу, пневмонії, викликані «атиповими» збудниками, ускладнюються формуванням фіброзних змін, повітряних порожнин, спонтанного пневмотораксу [6, 28, 33, 38].

Гостра позаликарняна бактеріальна пневмонія на фоні ДСТ зазвичай характеризується значним об'ємом ураження легеневої тканини. Так, за даними досліджень, частіше виявляється вогнищева та вогнищево-зливна пневмонія. По локалізації ці пневмонії зазвичай двобічні. У цих дітей спостерігається більш тривале збереження аускультативних змін [3, 29].

Променеве дослідження, що проводиться хворим зі встановленим діагнозом або з підозрою на наявність пневмонії, використовується для виявлення ознак запального процесу в легенях, оцінки ефективності лікування та виявлення можливих ускладнень і диференціальної діагностики пневмоній з процесами, які мають схожу клінічну картину. Воно проводиться з початку захворювання і повинно починатися з рентгенограми органів грудної клітки в прямій проекції та при необхідності може бути доповнене спеціальними методиками — КТ та УЗД. Показання до проведення дослідження за допомогою КТ такі: виявлення на рентгенограмах нетипових змін, які можуть бути трактовані неоднозначно, відсутність змін на рентгенограмах за наявності вираженої клінічної картини пневмонії, пневмонії з рецидивним або затяжним перебігом. Використання УЗД доцільне для оцінки стану плевральної порожнини при розвитку випітних плевритів на фоні пневмонічної інфільтрації. Проте не знайдено фундаментальних даних літератури щодо використання променевих методів дослідження в контексті вивчення особливостей візуалізації пневмоній у дітей дошкільного віку та їх ускладнень, що перебігають на фоні ДСТ [20, 27].

Відомо, що методи візуалізації мають велике, а інколи й вирішальне значення в діагностиці запальних захворювань легень та їх ускладнень [21]. Більшість авторів схиляються до думки, що фонова ДСТ та асоційована патологія повинні розглядатись як єдиний процес, що потребує більш ретельного підходу до діагностики. Використання рентгенівського методу дає змогу вивчити закономірності запальної патології дихальної системи, проаналізувати динаміку змін, своєчасно встановити ускладнення та уникнути в низці випадків діагностичних помилок. Прогноз захворювання часто обумовлений ступенем ураження скомпрометованого органу та його своєчасною діагностикою.

У дітей з ДСТ при рентгенологічному дослідженні зміни в легенях зазвичай поєднуються зі змінами скелету, що є проявом торакодифрагмального синдрому. При аналізі рентгенограм звертають на себе увагу скелетні зміни — астенічний тип конституції, деформація грудної клітки (воронкоподібна або кулеподібна), сколіоз, кіфоз або лордоз хребта та їх комбінації. Також візуалізуються зміни ходу ребер — напіввертикальний або вертикальний спостерігаються при астенічній формі та горизонтальний — при деформації груднини. При просвічуванні мають місце зміни положення діафрагми та її екскурсій [16, 23]. Усе вищенаведене, безумовно, впливає на процес газообміну і ускладнює перебіг патологічного процесу в легенях.

Відомо, що основною рентгенологічною ознакою пневмонії є інфільтрація легеневої тканини, морфологічним субстратом якої є розвиток ексудативного запалення в респіраторних відділах легень, що супроводжується зниженням пневматизації. Проте при пневмоніях з атиповим перебігом досить частим є інтерстиціальний тип інфільтрації із заповненням міжальвеолярних проміжків запальним ексудатом. На рентгенограмах ці зміни скіалогічно можуть виглядати як лінійно-ретикулярне посилення та збагачення легеневого рисунка. Також можуть виявлятися двобічні неомогенні вогнищеві тіні [20, 27].

Звичайно, діагностика інтерстиціального ураження легеневої тканини найбільш інформативна при використанні КТ. На КТ-сканах такий тип характеризується

появою в легені однієї або декількох ділянок інтерстиціальної інфільтрації за типом феномену «матового скла». Ці зміни переважно мають дифузний характер, що пояснюється внутрішньоальвеолярною ексудацією з об'ємним їх зменшенням. Проте повітряність їх зазвичай збережена. Однак, як зазначає Тюрин І.Є. (2003), скіалогічний феномен «матове скло» не є патогномонічним для пневмонії. Для покращення візуалізації тонких структур легеневої тканини та бронхів доцільне використання КТ високого розрізнення (КТВР). Для отримання максимального просторового розрізнення необхідно дотримуватись таких технічних параметрів: товщина зрізів має становити не більше 1–2 мм, спеціальний алгоритм реконструкції зображень, для максимального зменшення розмірів кожного пікселя необхідний мінімальний FOV (поле зору). Таким чином, можна отримати диференційоване зображення найменших деталей змін легеневої тканини [19, 27]. Незважаючи на беззаперечні переваги, використання КТ у педіатричних пацієнтів має бути суворо регламентованим через високе променеве навантаження. Необроблене та часте використання цього методу прогнозовано підвищує ризик раку, асоційованого з неодноразовою КТ у дитячого населення порівняно з природною частотою раку, для дітей віком 10 і менше прогнозується в кількості близько 3 радіаційно-індукованих випадків раку на кожні 1000 новоутворень, що виникають природно, та для дітей віком від 15 років — 2 радіаційно-індуковані випадки. Доза опромінення при цьому дослідженні може дорівнювати приблизно 2 рокам фонового опромінення (Kuhns L.R. et al., 2011).

Бактеріальні пневмонії, викликані типовими збудниками, як зазначалось вище, характеризуються вогнищезовливною запальною інфільтрацією та виявляються на оглядових рентгенограмах органів грудної клітки з обох боків. Верхівки легень, зазвичай, не уражаються. Корені розширюються, гомогенізуються. Може візуалізуватись ексудативний плеврит як наслідок реактивного запалення плеври [20].

У більшості хворих інфільтрація при бактеріальних пневмоніях зберігається впродовж тижня, а потім починається фаза розсмоктування у вигляді зменшення інтенсивності та розмірів вогнищ. На перший план виступають зміни легеневого малюнка у вигляді його локального посилення. Проте, зважаючи на виявлені особливості, пневмонії при ДСТ набувають затяжного характеру перебігу. Пневмонії ж, із переважанням інтерстиціального компоненту, враховуючи персистуючий характер збудника, частіше бувають рецидивними [3].

Усе це створює підґрунтя до формування низки різноманітних ускладнень, що знову підкреслює значущість рентгєнівського методу у візуалізації асоційованої патології ДСТ.

Серед патологічних змін легень у дітей із ДСТ значна увага приділяється розвитку хронічної обструктивної патології легень та дихальної недостатності. Морфологічним субстратом цих змін є формування емфіземи, пневмофіброзу та кістозних порожнин.

На жаль, відомості в літературі про особливості перебігу цих захворювань у дітей на фоні ДСТ та ознаки їх диференціальної діагностики дуже малочисельні і потребують подальших досліджень. Променеві методи візуалізації займають провідне положення в діагностиці хронічної патології дихальної системи. Важливо відзначити, що виявлення функціональних і запальних змін у бронхах не завжди базується на специфічних ознаках, тоді як морфологічні зміни, виявлені при променевому дослідженні, є достовірними. Використання КТ, а особливо КТВР, значно спрощує діагностику та дає змогу, на відміну від звичайної рентгєнографії, виявити достовірні симптоми хронічної патології легень [26].

Патогенетичні механізми розвитку емфіземи залишаються на даний момент недостатньо вивченими. Все більшість авторів відводять провідну роль порушенню фібрилогенезу альвеолярних структур та дії протеаз, які призводять до деструкції еластичного каркасу легень. Педіатри висловлюють припущення про причинно-наслідковий зв'язок хронічних обструктивних захворювань (ХОЗЛ) легень із довготривало існуючим запальним процесом, який виникає в дитячому віці та продовжується із дорослішанням. Насамперед сюди відносять захворювання з ураженням дрібних дихальних шляхів та двобічною локалізацією. Частота ХОЗЛ серед дітей достеменно невідома. За прогнозами фахівців, до 2020 р. ХОЗЛ посядуть 3-тє місце в структурі причин смертності дорослого населення [2, 8, 24].

Рентгєнографічне обстеження зазвичай дає змогу виявити ряд ознак, які можуть бути трактовані неоднозначно. Тому доцільно розрізнити прямі ознаки емфіземи та непрямі. До прямих ознак відносять морфологічні зміни, які скіалогічно виявляються у вигляді тонкостінних великих порожнин (бул) і ділянок легневих полів, позбавлених легеневого малюнка. Ці ознаки характеризують бульозну емфізему. Виявлення ж внутрішньочасточкових порожнин можливе лише за умови використання КТ. Непрямими ознаками емфіземи вважають низьке положення куполів діафрагми в прямій проекції (не є достовірним критерієм, зважаючи на залежність від конституційних особливостей та життєвої ємності легень), у бічній проекції спостерігається збільшення передньо-заднього розміру грудної клітки та ретростерального простору, «шаблеподібна» трахея (виникає внаслідок стиснення трахеї збільшеними легеньми). Вірогідно, що непрямі ознаки емфіземи важко диференціювати зі змінами при торакодіафрагмальном синдромі в дітей з ДСТ. Комп'ютерна томографія є більш інформативною та дає змогу дослідити стан легень у хворих з обструктивними змінами шляхом оцінки в експіраторних та інспіраторних умовах. Загалом емфізема характеризується патологічним збільшенням повітряного простору дистальніше термінальних бронхіол та залежно від переважної локалізації підрозділяється на центрилобулярну, панлобулярну та парасептальну. Бульозна емфізема, що переважно виникає як ускладнення рецидивного перебігу пневмонії, не є особливою формою емфіземи. Найбільш часто розвивається у зв'язку з центрилобулярною та парасептальною емфіземою. Вона характеризується наявністю вираженого здуття вторинних часточок, які є першими ознаками захворювання. Це, як правило, зони, позбавлені легеневого малюнка, зміщення або деформація судин за рахунок тиску на них повітряних порожнин, відтискування елементів легеневого малюнка від субплевральних ділянок тонкостінними повітряними порожнинами [26, 27].

З бульозною емфіземою пов'язане ще одне ускладнення — спонтанний пневмоторакс (СП), частота асоціації може сягати 71–95%. Дані літератури свідчать про те, що бульозна емфізема та СП реєструються близько 5% випадків. Автори в своїх дослідженнях вказують на достовірно рецидивний та перемежований перебіг СП у пацієнтів, що мають ДСТ. СП розвивається унаслідок проникнення повітря в плевральну порожнину з причин, які не пов'язані з механічним пошкодженням легень або грудної клітки. Рентгєнологічна картина пневмотораксу є досить характерною — наявність вільного повітря в плевральній порожнині, колабування пошкодженої легені та зміщення органів середостіння в непошкоджену сторону, а куполів діафрагми донизу. Для виявлення причини пневмотораксу та мінімальної кількості повітря слід використовувати КТ. При незначному колабуванні, на фоні легеневої тка-

нини, яка містить повітря, можливо виявити порожнини, розрив яких став причиною СП [27, 39].

Досить поширеним ускладненням затяжного перебігу пневмоній є бронхоектази. Цей термін використовується для позначення незворотного розширення бронхів, що супроводжується їх морфологічною та функціональною неповноцінністю. Частота вторинних бронхоектазій у дітей становить до 20–60% випадків за даними різних авторів [37]. У нинішній час основним методом діагностики бронхоектазів є КТ, яка за рівнем інформативності не поступається бронхографії та дає змогу оцінити стан оточуючої легеневої тканини. Загальноприйнятим є поділ бронхоектазів на веретеноподібні, циліндричні та мішкуваті. Виділяють прямі та непрямі ознаки. До прямих відносяться: розширення просвіту бронха, що проявляється збільшенням його внутрішнього діаметра відносно рядом розташованої гілки легеневої артерії; відсутність рівномірного звуження просвіту бронхів у напрямку до периферії; візуалізація розширених бронхів у субплевральних відділах. Непрямі ознаки — стовщення та нерівність бронхіальної стінки та наявність розширених бронхів, заповнених секретом (мукоцеле), неоднорідна повітряність легеневої тканини в ділянці розширених бронхів. Загалом на аксіальних зрізах бронхоектази, крім ателектатичних, розміщуються найчастіше в центральних відділах легених полів [22]. При прогресуванні запального процесу розширені бронхи можуть заповнюватися ексудатом — бронхоектатична хвороба.

Запальний процес, який є поєднанням пневмонії і ДСТ, в умовах неповного розсмоктування запального інфільтрату може приводити до розвитку пневмофіброзу. Морфологічно, в альвеолах та інтерстиціальній тканині розвиваються незворотні рубцеві та дегенеративні зміни [30, 31, 35, 40]. Ознакою, що дає змогу якнайраніше діагностувати пневмофіброз, є ретикулярна та великопетлиста деформація легеневого малюнка, яка краще візуалізується на КТГВР. Пневмофіброз буває обмеженим і дифузним. На рентгенограмах органів грудної клітки, зазвичай, візуалізується у вигляді різноманітних змін

легеневого рисунка. Частіше це грубі тяжисті тіні в нижніх легених полях. Морфологічним субстратом є розростання сполучної тканини по ходу бронхів і великих судин [20]. При дифузному пневмосклерозі на рентгенограмах визначається об'ємне зменшення ураженої частини легені, посилення та деформація легеневого рисунка по ходу розгалужень бронхів за рахунок деформації їх стінок, склерозу та інфільтрації перибронхіальної тканини. Пневмофіброз тісно пов'язаний та зазвичай існує на фоні патологічних змін бронхів і бульозного здуття. Це свідчить про тісний зв'язок усіх ланок патогенезу формування ускладнень пневмонії, які розвиваються на фоні порушення розвитку СТ.

Більшість авторів схиляється до думки, що хронічний запальний бронхолегеневий процес, як правило, веде до легеневої гіпертензії, хронічної гіпоксії та синдрому легеневого серця [8, 34]. Прогноз стосовно життя в таких пацієнтів найчастіше несприятливий.

Узагальнюючи викладене вище, слід констатувати, що ДСТ видозмінює класичний перебіг асоційованої патології. Слід зазначити, що в дитячому віці можуть бути значні відмінності перебігу бронхолегеневої патології, обумовлені ростом і морфофункціональною перебудовою організму. Дослідження проблеми пневмонії та її ускладнень на фоні ДСТ на даний момент залишається на описовому рівні. Приводом для розробок має бути встановлення особливостей променевої семіотики респіраторних проявів ДСТ у дітей, уточнення частоти та характеру рентгенологічних симптомів асоційованої запальної патології, а також розробка діагностичного алгоритму.

Рентгенологічне дослідження дає змогу виявити ряд укрій важливих у діагностичному значенні морфологічних і функціональних ознак, що сприятиме успішному лікуванню і попередженню численних ускладнень, що має велике медико-соціальне значення. У зв'язку з наявністю різних точок зору на проблеми респіраторних проявів ДСТ і недостатнім викладенням можливостей променевих методів дослідження ця проблема відкриває широкі можливості для наукового пошуку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания у детей / под ред. В.К. Таточенко. — Москва: Педиатр, 2012. — 480 с.
2. Васюкова М.М. Прогнозування формування і перебігу недиференційованої дисплазії сполучної тканини та диспансерне спостереження дітей цієї групи / М.М. Васюкова, Т.В. Починок // Буковинський медичний вісник. — 2012. — Т. 16, № 3. — С. 25—29.
3. Влияние дисплазии соединительной ткани на течение респираторной патологии у детей / А.В. Почивалов, А.С. Иванникова, Д.Ю. Бугримов, Л.Н. Цветикова // Научные ведомости. — 2013. — № 25 (168). — С. 45—49.
4. Гладких Н.Н. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.Н. Гладких, А.В. Ягода // Медицинская иммунология. — 2007. — № 1. — С. 61—68.
5. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков: учебное пособие / А.Ф. Бабцева, О.В. Шанова, Т.Е. Бойченко [и др.]. — Благовещенск, 2010. — 101 с.
6. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / под ред. Н.А. Мухина. — Москва: Литтерра, 2007. — 432 с.
7. Кадурина Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Абакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 2. — С. 15—20.
8. Капустник В.А. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хронического обструктивного заболевания лёгких (обзор литературы) / В.А. Капустник, А. Я. Меленевич // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2013. — № 2. — С. 98—104.
9. Клинико-морфологическая характеристика легочных дисплазий у детей / Н.В. Морозова, М.В. Козлов, М.В. Ефименко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2011. — Вып. 39. — С. 46—51.
10. Конев В.П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани / В.П. Конев // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26, № 3, Вып. 2. — С. 19—22.
11. Кононова Н.Ю. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Ю. Кононова, И.Л. Иванова, Т.Е. Чернышова // Архив внутренней медицины. — 2015. — № 3 (23). — С. 23—25.
12. Конюшевская А.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты / А.А. Конюшевская, М.А. Франчук // Здоровье ребенка. — 2012. — № 7. — С. 147—154.

13. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и интерстициальные болезни легких у детей / З.В. Нестеренко // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 4. — С. 95—98.
14. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и современное течение пневмоний у детей / З.В. Нестеренко // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 6. — С. 62—64.
15. Нестеренко З.В. Особенности болезней органов дыхания у детей с дисплазией соединительной ткани / З.В. Нестеренко, А.А. Грицай. — Харьков: ТОВ «Щедра садиба плюс», 2014. — 206 с.
16. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — Москва-Тверь-Санкт-Петербург, 2010. — 482 с.
17. Пневмонії в дітей [Электронный ресурс] / О.К. Колоскова, О.В. Белашова, У.И. Марусик. — Режим доступа: <http://www.bsmu.edu.ua/uk/news/digest/2510-pnevmonii-u-ditei>. — Назва з екрана.
18. Позалікарняні пневмонії у дітей. Особливості діагностики і лікування / І.Б. Єршова, З.В. Нестеренко, Л.М. Осичнюк, Н.М. Головченко. — Луганськ, 2010. — С. 13—15.
19. Рентгеновая компьютерная томография: рук-во для врачей / под ред. проф. Г.Е. Труфанова и к.мед.н. С.Д. Рудя. — Санкт-Петербург: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008. — 1200 с.
20. Рентгенодіагностика захворювань легень, плеври і середостіння : підручник Р39 / Р.Ю. Чурилін, І.О. Крамний, М.О. Бортний. — Харків : Вид-во Віровець А.П. «Апостроф», 2011. — 252 с.: іл. 136.
21. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания / Н.Е. Чернеховская, Г.Г. Федченко, В.Г. Андреев, А.В. Поваляев. — Москва : МЕДпресс-информ, 2007 — 240 с.
22. Сорокман Т.В. Епідеміологія та структура дисплазій сполучної тканини у дітей / Т.В. Сорокман, І.В. Ластівка // Здоровье ребенка. — 2009. — № 1. — С. 57—61.
23. Старевская С.В. Рентгенологические, эндоскопические и функциональные нарушения у детей с заболеваниями органов дыхания, осложненных дыхательной недостаточностью / С.В. Старевская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2015. — № 4. — С. 36—42.
24. Тодоріко Л.Д. Хронічне обструктивне захворювання легень: сучасні погляди на діагностику та диференційовану фармакотерапію згідно з GOLD / Л.Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2012. — № 3. — С. 5—10.
25. Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 4 (314). — С. 230—238.
26. Тюрин И.Е. Рентгенологические исследование при обструктивных заболеваниях легких / И.Е. Тюрин // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 4. — С. 29—35.
27. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин. — Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2003. — 371 с.
28. Чемоданов В.В. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова. — Иваново, 2010. — 140 с.
29. Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia and Undifferentiated Connective Tissue Disease: A Case Report / V. Valim, R. Rocha, R. Couto [et al.] // Case Rep. Rheumatol. — 2012. — P. 1—6.
30. Alhamad E.H. Clinical characteristics and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-associated usual interstitial pneumonia / E.H. Alhamad // J. Thorac. Dis. — 2015. — Vol. 7, № 3. — P. 386—393.
31. Chlamydia pneumoniae infection associated to acute fibrinous and organizing pneumonia / A. Ribera, R. Llatjos, A. Casanova, M. Santin // Enferm Infecc Microbiol Clin. — 2011. — Vol. 29. — P. 632—634.
32. Classification of diffuse Lung diseases: Why and How / David M. Hansell // Radiology. — 2013. — Vol. 268, № 3. — P. 628—640.
33. Cottin V. Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis / V. Cottin // Eur. Respir. Rev. — 2013. — Vol. 22, № 129. — P. 273—280.
34. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders / B. Crestani // Allergy. — 2005. — Vol. 60, № 6. — P. 715—734.
35. Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis? / V. Navaratnam, N. Ali, C.J.P. Smith [et al.] // Respir Med. — 2011. — Vol. 105, № 12. — P. 1925—1930.
36. Ebell M. Clinical diagnosis of pneumonia in children / M. Ebell // Am Fam Physician. — 2010. — Vol. 82, № 2. — P. 192—193.
37. European Respiratory Society Monograph : Bronchiectasis. — 2011. — Vol. 52. — P. 262.
38. Interstitial Lung Disease in Children Older Than 2 Years / Timothy J. Vece, Leland L. Fan // Pediatric allergy, Immunology and Pulmonology. — 2010. — Vol. 23, № 1. — P. 33—41.
39. Karpman C. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome / C. Karpman, G.L. Aughenbaugh, J.H. Ryu // Respiration. — 2011. — Vol. 82. — P. 219—224.
40. Kassir M.M. Acute fibrinous and organizing pneumonia after mycoplasma pneumoniae infection / M.M. Kassir, T.C. Tran, N. Bagdasarian // Infect. Dis. Clin. Pract. — 2014. — Vol. 22. — P. 63—65.
41. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders / M. Nakajima, S. Mizumoto, N. Miyake, R. Kogawa // Am. J. Hum. Genet. — 2013. — Vol. 92, № 6. — P. 927—934.
42. Olson A. Connective tissue disease-associated lung disease / A. Olson, K. Brown, A. Fischer // Immunol. Allergy Clin. North Am. — 2012. — Vol. 32. — P. 513—536.
43. Pulmonary Manifestations of Collagen Diseases / Luis Gomez Carrera, Gema Bonilla Hernan // Arch. Bronconeumologia. — 2013. — Vol. 49, № 6. — P. 249—260.
44. Smyth A. Pneumonia due to viral and atypical organisms and their sequelae / A. Smyth // British Medical Bulletin. — 2002. — № 61. — P. 247—262.
45. Thoracic Manifestations of Connective Tissue Diseases / Carina A. Ruano, Rita N. Lucas, Cecilia I. Leal [et al.] // Curr. Probl. Diagn. Radiol. — 2015. — Vol. 44. — P. 47—59.
46. Undifferentiated connective tissue disease presenting with prevalent interstitial lung disease: case report and review of literature / F. Lunardi, E. Balestro, B. Nordio [et al.] // Diagn. Pathol. — 2011. — Vol. 6. — P. 50.
47. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients / C. Vaz, M. Couto, D. Medeiros [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2009. — Vol. 28. — P. 915—921.
48. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function / Brent W. Kinder, Cyrus Shariat, Harold R. Collard Laura L. Koth [et al.] // Springer. — 2010. — Vol. 188. — P. 143—149.
49. Vij R. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease / R. Vij, M. Strek // Chest. — 2013. — Vol. 143, № 3. — P. 814—824.
50. Wilson G.N. Exome analysis of connective tissue dysplasia: death and rebirth of clinical genetics? / G.N. Wilson // Am. J. Med. Genet. A. — 2014. — Vol. 164A, № 5. — P. 1209—1212.

Морфоклинические и лучевые аспекты диагностики бронхолегочных заболеваний и их осложнений у детей с дисплазией соединительной ткани**С.М. Пальчик, И.А. Вороньжев, И.Е. Крамной**

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

В статье приведен обзор литературы, посвященный современным вопросам состояния изучения, лучевым и морфоклиническим аспектам диагностики заболеваний органов дыхания и их осложнений, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани. Проведен анализ роли нарушений развития соединительной ткани в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Теоретически обоснована важность ранней диагностики данной патологии у детей и значение лучевых методов исследования.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, дети, заболевания легких, лучевая диагностика.

Morphological, clinical and radiological aspects in diagnostics of bronchopulmonary diseases and their complications in children with dysplasia of connective tissue**S.M. Palchik, I.O. Voronzhev, I.O. Kramnyy**

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The article provides an overview of the literature devoted to study of radiological, morphological and clinical aspects of diagnostics of respiratory diseases and their complications in children with dysplasia of connective tissue nowadays. We made an analysis of the role of connective tissue disorders in pathogenesis of bronchopulmonary diseases. Theoretically was substantiated the importance of radiological methods in early diagnostics of this disease in children.

Key words: dysplasia of connective tissue, children, lung disease, radiological diagnostics.

Сведения об авторах:

Пальчик Сергей Михайлович — клин. ординатор каф. рентгенологии и детской рентгенологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел. (057) 725-24-71.

Вороньжев Игорь Александрович — проф., зав. каф. рентгенологии и детской рентгенологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел. (057) 725-24-71.

Крамной Иван Емельянович — доц. каф. рентгенологии и детской рентгенологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел. (057) 725-24-71.

Статья поступила в редакцию 7.04.2016 г.

НОВОСТИ**Дефицит фолиевой кислоты в питании отца влияет на риск врожденных дефектов у ребенка**

Давно известно, что питание женщины во время беременности отражается на здоровье ребенка. Новое исследование показало важность влияния диеты отца перед зачатием, особенно достаточного употребления фолиевой кислоты.

Витамин B9 или фолиевая кислота содержится в темно-зеленых листовых овощах, орехах, фасоли, горохе, фруктах, молочных продуктах, птице и мясе, яйцах, морепродуктах и злаках.

С 1998 года в США производятся обогащенные фолиевой кислотой продукты питания: хлеб, муку, крупы, макаронные изделия специально для повышения уровня витамина в организме беременных женщин. Ученые из университета МакГилл в Канаде повторяют, что достаточные уровни фолиевой кислоты снижают риск выкидышей и врожденных дефектов. Женщины должны потреблять 400 мкг фолиевой кислоты, а беременные — до 600 мкг в сутки.

Но ученые обратили внимание на количество фолиевой кислоты в питании отцов. Оказалось, что ее

дефицит может привести к значительному увеличению риска врожденных дефектов.

Ученые проверили гипотезу на мышах. Они сравнивали выводок мышат, отцы которых потребляли разные уровни фолиевой кислоты — высокие и низкие. Риск врожденных дефектов вырос на 30% в группе мышат, рожденных от самцов, употреблявших мало фолиевой кислоты перед зачатием.

Ученые заявляют о существовании ряда областей эпигенома спермы, которые чувствительны к образу жизни и особенно к питанию. Эпигеном может влиять на способ активации генов и передачи определенной информации потомству.

Сперма может транспортировать «память» отца, его образ жизни и питания, переносить особенности на эпигеномную карту потомства и влиять на его развитие.

Результаты исследования показывают, что мужчины должны думать о правильном питании и отказе от вредных привычек наряду с женщинами при подготовке к зачатию.

Источник: med-expert.com.ua

Світлій пам'яті професора ХОМІНСЬКОЇ Зінаїди Борисівни



11 квітня 2016 р. після тяжкої недуги пішла з життя доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії ендокринології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України» Зінаїда Борисівна Хомінська.

Зінаїда Борисівна народилась 25 січня 1944 р. у селищі міського типу Погар Брянської області, у родині доктора медичних наук, нейрогістолога, у подальшому — професора, завідувача лабораторії патоморфології Київського науково-дослідного інституту нейрохірургії Хомінського Бориса Степановича і педагога Феонії Євсеївни Хомінської. Продовжуючи сімейну традицію, вибрала справою свого життя медицину.

Трудова діяльність Зінаїди Борисівни розпочалась після закінчення у 1968 р. Київського медичного інституту за спеціальністю «Педіатрія». Протягом майже 5 років вона працювала дільничним лікарем-педіатром дитячої поліклініки Жовтневого району м. Києва. З 1972 р. і до кінця своїх днів її наукова та практична діяльність були пов'язані з Інститутом педіатрії, акушерства і гінекології, де вона спочатку навчалась в аспірантурі, потім пройшла всі щаблі професійного росту: молодший науковий, старший науковий, провідний, головний науковий співробітник, а з 1999 р. — завідувач лабораторії ендокринології.

Зінаїда Борисівна — гідна вихованка української ендокринологічної школи. Її науковим керів-

ником була доктор медичних наук, професор Т.Д. Травянку.

Наукові проблеми, які вирішувала протягом усього життя Зінаїда Борисівна, присвячувалися передусім актуальним питанням перинатальної ендокринології. Тема кандидатської дисертації, яку вона захистила у 1977 р., полягала в дослідженні обміну стероїдних гормонів у вагітних із захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів. Тема докторської дисертації (1990 р.) була спрямована на клініко-експериментальне вивчення особливості й функціонування деяких ендокринних органів матері і плода при гіпоксії у вагітних із різними формами акушерської та екстрагенітальної патології (вроджені та набуті вади серця, гіпертонічна хвороба, гестози вагітних та ін.). Наукові пошуки З.Б. Хомінської охоплювали широке коло актуальних проблем загальної та акушерсько-гінекологічної ендокринології і включали такі фундаментальні напрямки науки, як стрес, гіпоксія та вагітність, ендокринний стан жінки в онтогенезі за умов фізіології та патології, а також такі питання прикладного характеру, як гормональні критерії діагностики, оцінки ефективності терапії та профілактики акушерської та гінекологічної патології при дії різних негативних екологічних чинників, зокрема, радіаційного випромінювання та йодного дефіциту, професійних шкідливостей та різноманітної соматичної патології. Значне місце посіли розробки

з питань профілактики та прогнозу розвитку гормонально-обумовленої гінекологічної та акушерської патології, використання гормональних методів для пренатальної діагностики стану плода, ендокринних змін у системі мати—плацента—плід.

Наукові досягнення Зінаїди Борисівни є значним внеском у вирішення проблеми збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок і сприяють зниженню частоти ускладнень вагітності та пологів, зменшенню частоти первинної та вторинної безплідності. Вони відображені у більш ніж 210 публікаціях наукового та навчально-методичного характеру, з яких 4 монографії, 3 методичні рекомендації, 25 патентів на винахід та корисну модель.

З.Б. Хомінська значну увагу приділяла підготовці та вихованню молодих наукових кадрів за спеціальностями «Ендокринологія», «Педіатрія», «Акушерство і гінекологія». Під її керівництвом виконано 6 дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Вона систематично допомагала аспірантам та здобувачам ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у виконанні докторських та кандидатських дисертацій, проведенні лабораторних досліджень, науковій інтерпретації отриманих результатів; була членом спеціалізованої вченої ради ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»; неодноразово виступала як офіційний опонент і рецензент на захистах кандидатських і докторських дисертацій, рецензент проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Педіатрія», член Ради експертів НАМН України з лабораторної діагностики. Як один із найкращих спеціалістів країни

в галузі ендокринології репродукції З.Б. Хомінська брала активну участь у проведенні циклу лекцій на курсах інформації і стажування із сучасних питань гінекологічної та акушерської ендокринології для лікарів та науковців.

У пам'яті всіх, хто знав Зінаїду Борисівну, вона залишиться не лише як високопрофесійний науковець, але і як всебічно обдарована, широко освічена, глибоко порядна особистість із широким світоглядом. Вроджена інтелігентність, яка передалась їй від предків (її дідусь був земським лікарем, одна з бабусь — випускницею московського інституту шляхетних дівчат), сформували в ній багатогранну особистість, яка прекрасно розумілась не лише на медицині, але і в питаннях філософії, біології, літератури, історії, релігії, мистецтва. Здається неймовірною здатність однієї людини вмістити увесь спектр знань та інтересів, якими володіла Зінаїда Борисівна. Вона була одним із найактивніших членів товариства книголюбів, прекрасно знала історію Києва, регулярно проводила екскурсії для співробітників інституту та гостей нашого міста не лише з України, але й вчених із-за кордону. Її вірші та есе викликають почуття захоплення глибокою духовністю. Спілкування з нею завжди було цікавим. Енциклопедичні знання Зінаїди Борисівни завжди вражали оточуючих.

Світла пам'ять про колегу, прекрасну, доброзичливу, чуйну людину, вченого, дослідника назавжди збережеться в наших серцях.

*Колектив співробітників
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології НАМН України»*

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. Он 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 русском 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:

PREMIER EXPO

ITE GROUP

Премьер Экспо
Тел: +38 (044) 496-86-45
E-mail: ph@pe.com.ua

www.publichealth.com.ua

Соорганизатор:



Министерство охраны
здоровья Украины

Проходит одновременно:



IV Международная выставка
и конференция медицинского
туризма MTEC.Kiev 2016

МАГНЕ-В₆

Коли нам
двома
потрібен
магній



Препарат МАГНЕ-В₆
допомагає
нормалізувати
вміст магнію
в організмі¹

Спосіб застосування та дози¹.

Дорослі: 6–8 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їди.
Максимальна добова доза — 8 таблеток на добу.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 124 від 06.03.2015. Вкладка до реєстраційного посвідчення в Україні № UA/5476/02/01 від 06.03.15.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua
SAUA.MGP.16.03.0151



SANOFI 